FISIOLOGIA HUMANA

Vander ~ Sherman ~ Luciano

FISIOLOGIA HUMANA

ARTHUR J. VANDER
University of Michigan, U.S.A.

JAMES H. SHERMAN
University of Michigan, U.S.A.

DOROTHY S. LUCIANO
University of Michigan, U.S.A.

FISIOLOGIA HUMANA

TRADUCCION:
Mario Ruiz
Carlos Moreno
Alfredo Ardila
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, Colombia

REVISION:
Rodrigo Naranjo

EDITORIAL McGRAW-HILL LATINOAMERICANA S.A.
Bogotá, Panamá, México, Madrid, São Paulo, Nueva York,
Londres, Toronto, Sidney, Johannesburg, Düsseldorf, Singapur, Auckland.

RESERVADOS TODOS LOS DERECHOS (D.R.)
Copyright © 1978 por Editorial McGraw-Hill Latinoamericana, S.A.
Bogotá, Colombia

Ni este libro ni parte de él pueden ser reproducidos o transmitidos de alguna forma o por ningún medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación, o por cualquier otro sistema de memoria o archivo, sin el permiso escrito del editor.

ISBN 0-07-090913-X

Traducido de la Segunda Edición de
Human Physiology
Copyright © 1975 by McGRAW-HILL INC. U. S. A.
1234567890 C-78 7123456908

Contenido

Prefacio VI
Introducción VIII

1 FUNCIONES BASICAS DE LA CELULA 1

1 Composición química del organismo 3
2 Movimiento de las moléculas a través de las membranas celulares 21
3 Energía y metabolismo celular 44
4 Síntesis proteica, herencia y desarrollo celular 66

2 SISTEMA DE CONTROL BIOLOGICO 89

5 El ambiente interno y la homeostasis 90
6 Mecanismos de control nervioso 101
7 Mecanismos de control hormonal 131
8 Músculo 145

3 FUNCIONES COORDINADAS DEL CUERPO 175

9 La circulación 176
10 Respiración 220
11 Regulación del agua y equilibrio electrolítico 249
12 Digestión y absorción del alimento 278
13 Regulación del metabolismo orgánico y equilibrio de la energía 304
14 Reproducción 334
15 Mecanismos de defensa del cuerpo 364
16 Procesamiento de la información sensorial 392
17 Control del movimiento del cuerpo 419
18 Conciencia y conducta 432
Referencias 447
Indice 457

Prefacio

El propósito primordial de este libro sigue siendo el de la primera edición: presentar los mecanismos fundamentales de la fisiología humana. Nuestra meta es la de hacer una descripción, no la de escribir una enciclopedia. El libro va dirigido a estudiantes de universidad, sea cual fuere su trayectoria científica. La física y la química necesarias para la comprensión de la fisiología aparecen donde el contexto las exige. Los estudiantes de poco o ningún entrenamiento científico encontrarán esencial este material, mientras otros, más avezados a las ciencias físicas, se beneficiarán del repaso de la ciencia básica orientada hacia aplicaciones específicamente biológicas. Resulta pues apropiado este libro para la mayoría de los cursos de introducción de fisiología humana, incluyendo los que toman los estudiantes que siguen carreras de la salud.

La organización y enfoques generales del libro se basan en un conjunto de temas que se desarrollan en la introducción y constituyen el marco de referencia de nuestras descripciones: (1) no importa cuál sea su complejidad, todos los fenómenos de la vida pueden describirse, en última instancia, en términos de leyes físicas y químicas; (2) ciertos rasgos fundamentales de las funciones celulares son compartidos virtualmente por todas las células y, además, constituyen la base sobre la cual se construye la especialización; (3) las diversas funciones coordinadas del cuerpo –circulación, respiración, etc. – se originan en el control e integración precisos de las actividades celulares especializadas, sirven para mantener relativamente constante la composición interna del cuerpo, y pueden describirse en términos de sistemas de control similares a los que diseñan los ingenieros.

En armonía con estos temas, el libro va de la célula a la totalidad del cuerpo, utilizando en cada nivel de la complejidad creciente, la información y principios previamente desarrollados. La Parte 1 analiza la fisiología celular básica, y la química y física esenciales que su comprensión requiere. La Parte 2 estudia el concepto de ambiente interno del cuerpo, la

naturaleza de los sistemas de control biológico, y las propiedades de los principales tipos de células especializadas –nervio, músculo y glándula– que comprende estos sistemas. La Parte 3 se ocupa luego de las funciones coordinadas del cuerpo en relación con los conceptos básicos e información de las Partes 1 y 2. Hemos bregado de esta manera a destacar la unidad subyacente de los procesos biológicos.

Este enfoque le ha dado al libro varias características: (*1*) La fisiología celular se trata ampliamente. (2) Nos pareció del caso dedicar un número considerable de páginas al desarrollo lógico de un solo concepto acerca de las células (cual es el del origen de los potenciales de la membrana), el cual es necesario para la comprensión de los procesos fisiológicos del cuerpo total, y respecto del cual consideramos que constituía una dificultad seria para el estudiante. (*3*) No hemos omitido esfuerzo alguno por callar hechos cuyo único mérito es el de ser conocidos, y utilizar en cambio aquéllos que, a manera de unidades de construcción sirven, para elaborar los principios y conceptos generales. En este último aspecto, confesamos que aun tratándose de un curso de introducción a la fisiología, debe enseñarse una cantidad desconcertante de hechos, y este libro no constituye en absoluto una excepción. Hemos procurado, sin embargo, tener presentes las palabras de John Hunter, anatomista y cirujano británico del siglo dieciocho: "A los hechos no puede prestárseles demasiada atención; su utilidad se reduce a conducir al establecimiento de los principios, más allá de lo cual, su abundancia atesta la memoria sin ventaja alguna". (*4*) Hemos empleado una gran cantidad de figuras como ayuda al desarrollo de los conceptos y explicaciones. Estas figuras suministran asimismo un resumen excelente del material más importante de cada capítulo. (*5*) No nos hemos sentido cohibidos para señalar las lagunas considerables que existen en la comprensión actual.

En resumen, es posible que nuestro libro sea extenso en ciertos campos cuya brevedad aparece en otros textos, y viceversa; más aún, nuestro enfoque hace pensar al estudiante más bien que obligarlo simplemente a memorizar. Sin embargo, la experiencia que tenemos después de haberles presentado durante muchos años este material a grupos humanos de trayectoria variada, ha confirmado plenamente nuestra creencia de que los estudiantes responden a este enfoque con entusiasmo y estímulo.

En esta segunda edición permanecen inalterados el nivel, los alcances, y el énfasis. El texto se puso completamente al día, proceso que implicó demasiados cambios como para enumerarlos aquí. Se hicieron asimismo mutaciones considerables en la redacción a fin de lograr mayor claridad en la organización y presentación. Agradecemos en este aspecto los comentarios y sugerencias hechos por numerosos estudiantes y por la facultad.

En respuesta a las solicitudes presentadas por numerosos usuarios de la primera edición, habrá un manual del instructor que acompañará esta segunda edición, en el cual irán incorporadas muchas de las sugerencias recibidas. Esperamos que les sirva de ayuda útil a aquellos instructores que adopten esta nueva edición. Agradecemos nuevamente a la señora Helen L. Mysyk por su empeño generoso en la elaboración del manuscrito, y al personal de la McGraw-Hill por su ayuda y asesoría continuas. Y agradecemos de manera especial el apoyo y estímulo del Dr. Horace W. Davenport, cuya labor enseñanza, y artículos científicos han constituido para nosotros un ejemplo digno de imitación.

ARTHUR J. VANDER
JAMES H. SHERMAN
DOROTHY S. LUCIANO

Introducción

Mecanicismo y vitalismo/Células: las unidades básicas/Una sociedad de células/La importancia del control/Una adición y una exposición razonada /El aspecto humano de la fisiología humana/Teleología y causalidad.

No pueden analizarse de manera lógica las actividades enormemente complejas del cuerpo humano sin un marco de referencia que oriente la construcción, sin un conjunto de conceptos que guíen la idea. Esta introducción se propone establecer esos conceptos y orientar al lector hacia el enfoque general que le hemos dado al tema.

Mecanismo y vitalismo

Según el concepto *mecanicista* de la vida, todos los fenómenos, sin que cuente su complejidad, pueden describirse, en última instancia, en términos de leyes físicas y químicas, y para explicar la vida no se requiere "fuerza vital" alguna, distinta de la materia y la energía.

Este concepto ha prevalecido durante el siglo veinte porque con él ha concordado virtualmente toda la información reunida mediante la observación y los experimentos. Pero su opuesto, el *vitalismo*, no ha muerto completamente, y no ha de sorprender el hecho de que aún se lo encuentre en campos (como el de la fisiología del cerebro) en que carecemos casi totalmente de hipótesis que expliquen en términos fisicoquímicos fenómenos tales como el pensamiento y la conciencia. Creemos que aun estas áreas llegarán finalmente al análisis fisicoquímico, pero consideramos asimismo que, dada la base de los conocimientos actuales, no sería científico pasar el asunto por alto, y lo analizaremos más ampliamente en el Capítulo 18. El hombre es pues una máquina –una máquina enormemente compleja, pero al fin de cuentas, una máquina.

Células: las unidades básicas

Las células individuales son las unidades básicas tanto de la estructura como de las funciones de las cosas vivas. Una de las generalizaciones fundamentales de unificación en biología es la de que ciertas actividades fundamentales son comunes a casi todas las células, y representan los requisitos mínimos para el mantenimiento de la integridad y vida de la célula. De esta manera, una célula hepática humana y una amiba se asemejan notablemente en los medios de intercambiar materiales con sus ambientes inmediatos, obtener energía de los nutrientes orgánicos, sintetizar proteínas complejas, y duplicarse.

No quiere decir esto que no haya diferencia significativa entre una amiba y una célula hepática, o entre una célula hepática y una célula nerviosa. Sin embargo, una segunda generalización fundamental es la de que estas diferencias en las funciones celulares representan generalmente especializaciones de una o más propiedades comunes fundamentales. Por ejemplo, la excitabilidad de las células nerviosas representa una especialización de fenómenos eléctricos virtualmente comunes a las membranas de todas las células; la secreción de hormonas proteicas por parte de ciertas células glandulares del cuerpo es una forma especializada de la síntesis proteica genéticamente controlada que se encuentra en todas las células; el transporte de las moléculas alimenticias a través de las células que forman la pared intestinal se origina en una orientación especializada de los mecanismos de transporte notablemente similares en la mayoría de las células. Estas especializaciones han ocurrido todas como parte de la evolución y han dado origen a la adaptación de ciertas células a papeles específicos.

Una sociedad de células

El organismo humano empieza como una sola célula, a saber, el óvulo fecundado, el cual da origen a todo el cuerpo mediante la división y diferenciación celular. El resultado es la formación de diversos tipos de células especializadas, cada uno de los cuales difiere de los demás en estructura y funciones. Las células que tienen un origen y estructura similar, y están al servicio de las mismas funciones generales, se encuentran a menudo agrupadas en masas de apariencia de hojas, o sean los *tejidos*, de los cuales se reconocen generalmente cuatro tipos principales: (*1*) tejido muscular, (2) tejido nervioso, (*3*) tejido conjuntivo, y (*4*) tejido epitelial (o de tapizado). Sin embargo, cada una de estas cuatro categorías principales consta realmente de tipos celulares específicos que pueden diferir considerablemente de otros tipos celulares de la misma categoría; por ejemplo, hay tres tipos diferentes de células musculares: músculo esquelético, músculo cardíaco y músculo liso.

A veces una sola célula o tejido puede funcionar más o menos independientemente de todos los demás, pero es más común que cierto número de tipos celulares diferentes se asocien íntimamente entre sí para formar unidades funcionales mayores, denominadas *órganos*: corazón, hígado, riñón, páncreas, etc. El riñón, por ejemplo, consta en gran parte de (*1*) una serie de tubos pequeños, cada uno de los cuales está compuesto de un estrato simple de células epiteliales; (2) vasos sanguíneos cuyas paredes constan de un tapizado epitelial, y cantidades variables de músculo liso y tejido conjuntivo; (*3*) procesos nerviosos; y (*4*) una cápsula que encierra tejido conjuntivo.

Finalmente, el último orden en la clasificación es el del *sistema orgánico*, o conjunto de órganos que, unidos, desempeñan una función general. Así los riñones, la vejiga, y los tubos que conducen de los riñones a la vejiga, y de ésta al exterior, constituyen el sistema urinario.

Puede así, en esencia, considerarse el cuerpo humano como una sociedad compleja de células de numerosos tipos diferentes que se combinan estructural y funcionalmente, y que se interrelacionan en cierta variedad de formas para llevar a cabo las funciones esenciales para la supervivencia del organismo como un todo. Permanece el hecho, sin embargo, de que las células individuales constituyen todavía las unidades básicas de esta sociedad, y de que casi todas estas células presentan individualmente las actividades fundamentales comunes a todas las formas de vida. Muchos de los diferentes tipos de células del cuerpo pueden, por cierto, extraerse de éste y mantenerse en tubos de ensayo como células de vida independiente.

Hay una paradoja definida en este análisis. Si cada célula individual realiza las actividades fundamentales requeridas para su propia supervivencia, ¿qué contribuciones aportan los diferentes sistemas orgánicos? ¿Cómo podemos referirnos a las funciones de un sistema en calidad de "esenciales para la supervivencia del organismo como un todo" cuando cada célula individual del organismo parece ser capaz de realizar sus propias actividades fundamentales? La solución de esta paradoja se encuentra en el aislamiento de la mayoría de las células de un organismo multicelular, con respecto al ambiente que rodea el cuerpo (*ambiente externo*). Una amiba y una célula hepática humana obtienen ambas la mayor parte de su energía requerida, mediante la degradación de ciertos nutrientes orgánicos; las reacciones químicas implicadas en este proceso intracelular son notablemente similares en los dos tipos de células, e implican la utilización de oxígeno y la producción de bióxido de carbono. La amiba recoge el oxígeno requerido, directamente de su ambiente, y elimina en éste el bióxido de carbono. Pero ¿en qué forma puede la célula hepática obtener su oxígeno y eliminar el bióxido de carbono cuando, a diferencia de la amiba, no se halla en contacto directo con el ambiente externo? El suministro del oxígeno al hígado constituye la función tanto del sistema respiratorio (pulmones y conductos del aire) que recoge el oxígeno del ambiente, como del sistema circulatorio, el cual distribuye el oxígeno a todas las partes del cuerpo. Y a la inversa, el sistema circulatorio lleva el bióxido de carbono generado por las células hepáticas y todas las demás células del cuerpo a los pulmones, los cuales lo eliminan hacia el exterior.

De manera similar, los sistemas de la circulación y digestión, trabajando conjuntamente, hacen que los nutrientes procedentes del ambiente externo queden a disposición de todas las células del cuerpo. Los desechos diferentes del bióxido de carbono, son llevados por el sistema circulatorio de las células que los produjeron a los riñones, los cuales los excretan del cuerpo.

Así pues, el efecto general de las actividades de los sistemas orgánicos es el de crear, *dentro* del cuerpo, el ambiente requerido para el funcionamiento de todas las células. Este concepto de un *ambiente interno* que ha de explicarse detalladamente en el Capítulo 5, suministra la base para la comprensión del denominador común de las funciones realizadas por los sistemas orgánicos, a saber, el de *mantener estables las condiciones dentro del ambiente interno*.

El total de actividades de cada célula individual del cuerpo se reparte en dos categorías: (*1*) cada célula realiza para sí misma todos aquellos procesos celulares básicos fundamentales (desplazamiento de los materiales a través de su membrana, extracción de energía, síntesis proteica, etc.) que representan los requisitos mínimos para el mantenimiento de su integridad y vida individuales; (2) cada célula realiza simultáneamente una o más actividades especializadas que, en ar-

monía con las demás células de su tejido o sistema orgánico, contribuyen a la supervivencia del organismo total ayudando a mantener el ambiente interno estable que requieren todas las células. Estas últimas actividades especializadas constituyen conjuntamente los procesos coordinados del cuerpo (circulación, respiración, digestión, etc.), típicos de los organismos multicelulares como el del hombre.

Es claro que la sociedad de células que constituye el cuerpo humano se asemeja en muchos aspectos de manera sorprendente a una sociedad de personas (aunque no debe ungirse mucho la analogía). En una sociedad compleja, cada persona debe realizar para sí misma un conjunto de actividades fundamentales (comer, excretar, dormir, etc.), las cuales son virtualmente las mismas para todas las personas. Además, dado que la organización compleja de una sociedad imposibilita a cualquiera de sus miembros para producir su propio alimento, liberarse de sus desechos, etc., cada individuo participa en la ejecución de una de tales operaciones de suministro y desecho, requeridas para la supervivencia de todos. Una actividad especializada se convierte, por lo tanto, en parte *adicional* de su rutina diaria, sin que ello le permita dejar o reducir la ejecución de las actividades fundamentales requeridas para su supervivencia.

La importancia del control

Implícito en la vida está el *control*. Sea cual fuere el nivel de complejidad organizacional, ningún sistema vivo puede existir sin mecanismos precisos que controlen sus diversas actividades.

Cada uno de los procesos fundamentales realizados por cualquier célula individual (amiba o célula hepática) debe ser cuidadosamente regulado. ¿Qué determina la cantidad de azúcar que ha de transportarse a través de la membrana de la célula? ¿Qué proporción de este azúcar, una vez llegado al interior de la célula, ha de utilizarse en la producción de energía o transformarse en grasa o proteína? ¿Qué cantidad de proteínas de cada tipo ha de sintetizarse y en qué momento? ¿Hasta dónde ha de crecer la célula y en qué momento ha de dividirse? La lista es casi infinita. La comprensión de la fisiología celular requiere pues cierto conocimiento no sólo de los procesos básicos sino también de los mecanismos que los controlan. Son, sin duda alguna, inseparables.

En cualquier organismo multicelular como el del hombre, se encuentran estos reguladores intracelulares básicos, pero la existencia de una multitud de células diferentes organizadas en tejidos y órganos especializados impone obviamente la necesidad de mecanismos reguladores generales. La información acerca de todos los aspectos importantes de los ambientes externo e interno debe ser controlada en forma continua; esta información debe ser integrada, y con base en su contenido, deben enviarse a las células de los diversos tejidos y órganos (en especial a las células de los músculos y glándulas) "instrucciones" que les indiquen el aumento o disminución de sus actividades.

Esta transmisión e integración de la información es realizada principalmente (aunque no en forma exclusiva) por los sistemas nervioso y hormonal. Así pues, estos dos sistemas contribuyen a la supervivencia del organismo controlando las actividades de los diversos elementos corporales de tal manera que cualquier cambio (actual o inminente) que se produzca en el ambiente interno del cuerpo, inicia automáticamente una cadena de eventos que excluyen el cambio o conducen a un estado de preparación, en caso de producirse realmente el cambio inminente. Por ejemplo, cuando (por cualquier razón) disminuye la concentración de oxígeno del cuerpo por debajo del nivel normal, el sistema nervioso detecta el cambio y aumenta su salida a los músculos esqueléticos responsables de los movimientos de la respiración; el resultado es un aumento compensatorio en la captación de oxígeno por parte del cuerpo, y el restablecimiento de la concentración interna normal de oxígeno.

El ejemplo anterior es análogo a ciertos sistemas de ingeniería como es el del mantenimiento de la concentración constante de oxígeno en un submarino. De manera similar, la temperatura del cuerpo es regulada por un sistema cuyos principios subyacentes son casi idénticos a los del sistema termostáticamente controlado, mediante el cual se mantiene una casa a determinada temperatura especificada. Son los denominados *sistemas de control*.

Una adición y una exposición razonada

Con este marco de referencia en mente, deben entenderse con facilidad la organización y enfoque generales de este libro. Dado que los aspectos fundamentales de las funciones celulares son compartidos virtualmente por todas las células, y constituyen además la base sobre la cual se desarrolla la especialización, dedicamos la primera sección de este libro acerca del animal humano a un análisis de la fisiología celular básica. Destacamos asimismo inicialmente la fisiología celular porque el análisis de los fenómenos celulares en términos de principios fisicoquímicos ha demostrado últimamente ser de mucho éxito. A gran parte de la biología celular se la denomina por cierto actualmente *biología molecular*, dada la consecución de la última meta, a saber, la explicación de todos los procesos celulares en términos de interacciones entre las moléculas de estructura conocida.

Hacia el otro extremo del espectro organizacional, la tercera parte del libro describe la forma en que las diversas funciones coordinadas del cuerpo (circulación, respiración, etc.) se originan en las actividades exactamente controladas e integradas de células especializadas que se agrupan en tejidos y órganos. La tesis de estas descripciones consiste en que cada una de estas funciones coordinadas (con la excepción obvia de la reproducción) sirve para mantener relativamente constante algún aspecto básico del ambiente interno del cuerpo y puede, por lo tanto, describirse como un sistema de control similar a los que son de ocurrencia común en ingeniería.

La segunda sección del libro suministra los principios e información requeridos para cerrar la brecha entre estos dos niveles organizacionales, la célula y el cuerpo. Primero, se introducen el origen de la evolución y la composición fisicoquímica del ambiente interno. Segundo, se analizan los sistemas de control en términos generales para hacer hincapié en que los principios básicos que gobiernan virtualmente todos los sistemas de control son los mismos. Finalmente, la parte principal de esta sección se ocupa de los elementos principales de los sistemas de control del cuerpo (células nerviosas, células musculares, y células glandulares); se destacan la base fisicoquímica de sus actividades celulares especializadas y las interacciones que se producen entre ellas. Una vez familiarizado con el molde de los caracteres principales –nervio, músculo, y células glandulares– y con el tema –mantenimiento de un ambiente interno estable a través de las interacciones de estos caracteres– el lector será libre de seguir las líneas específicas de la trama –circulación, respiración, etc.– de la Parte 3.

El aspecto humano de la fisiología humana

Los principios mencionados se aplican casi a cualquier organismo multicelular complejo, y la mayor parte del material de las Partes 2 y 3 se aplica a todos los mamíferos (la mayor

parte prodece de observaciones y experimentos realizados con mamíferos no-humanos). Existen, por supuesto, diferencias significativas entre los mamíferos, en relación con los mecanismos detallados mediante los cuales funcionan sus diversos órganos. Ningún órgano humano es exactamente como su equivalente en el perro o la rata, y hemos hecho todos los esfuerzos posibles por dar cuenta del mecanismo específicamente humano en los casos en que se lo conoce (información que a menudo brilla por su ausencia).

Con una sola excepción, estas diferencias son relativamente de poca importancia, pero la excepción, o sean los fenómenos que agruparemos como experiencia consciente, es de importancia inconmensurable y constituye el aspecto único de los seres humanos. No es la conciencia sola la que distingue al hombre porque todos los mamíferos manifiestan esta característica. Es el *contenido* de nuestra conciencia el que parece diferenciarnos, aunque en la actualidad los biólogos tienen ciertamente muy poco conocimiento de lo que es el contenido de la conciencia de cualquier otro mamífero. Intentamos analizar este problema en el Capítulo 18, y aquí lo hemos mencionado tan sólo para explicar el uso del término "casi en nuestras aseveraciones anteriores de que el denominador común de las actividades corporales, distintas de la reproducción, es el mantenimiento de un ambiente interno estable. ¿Se encuadra realmente dentro de esta descripción la apreciación de un concierto de Mozart? Tal vez a presión se lo podría hacer entrar en el molde, pero ¿para qué intentarlo? Es mejor admitir que de tales cosas no entendemos nada.

Teleología y causalidad

Hemos hecho hincapié en que el denominador común de los procesos fisiológicos es su contribución a la supervivencia. Desafortunadamente ocurre con facilidad la comprensión errada de la naturaleza de esta relación. Considérese, por ejemplo, la afirmación de que "durante el ejercicio una persona suda *porque* su cuerpo *necesita* liberarse del exceso de calor generado". Este tipo de afirmación es un ejemplo de *teleología*, o explicación de los eventos en términos de finalidades. Pero en el sentido científico de la palabra no es esto absolutamente una *explicación*. Es algo como decir: "la calefacción está encendida porque se necesita calentar la casa". Es claro que la calefacción está encendida, no porque el aparato sienta místicamente las *necesidades* de la casa, sino porque la temperatura cayó por debajo del nivel de referencia del termostato, y la corriente eléctrica de los alambres que hacen la conexión encendió el calentador y el soplador.

¿No es cierta la afirmación de que la sudoración sirve realmente de finalidad útil porque el exceso de calor, al no ser eliminado, podría haber causado alguna enfermedad o aun la muerte? Es correcto, pero difiere totalmente de afirmar que la "necesidad" de evitar una lesión *causó* la ocurrencia de la sudoración. La *causa* de la sudoración fue, en realidad, la aparición automática de una secuencia de eventos iniciados por el aumento de generación de calor; aumento de generación de calor –aumento de la temperatura sanguínea– aumento de la actividad de células nerviosas específicas del cerebro –aumento de actividad, a su vez, de una serie de células nerviosas, las últimas de las cuales estimulan las glándulas sudoríparas–aumento de producción de sudor por parte de las células de las glándulas sudoríparas. Cada uno de estos pasos ocurre por medio de cambios fisicoquímicos producidos en las células comprometidas. En el campo científico, *explicar* un fenómeno es reducirlo a una secuencia de eventos fisicoquímicos. Es el sentido científico de causalidad de la palabra "porque".

Que el fenómeno sea beneficioso para la persona es, por supuesto, de interés e importancia considerables. Ello puede atribuirse a los procesos de la evolución, los cuales originan la selección de aquellas respuestas que tienen valor de supervivencia. La evolución es la clave para entender por qué la mayoría de las actividades corporales resultan tener ciertamente un propósito. A través de todo el libro hacemos hincapié en que los diferentes procesos contribuyen a la supervivencia, pero el lector nunca debe confundir el valor de supervivencia que hay en un proceso con la explicación de los mecanismos mediante los cuales ocurre tal proceso.

FUNCIONES BASICAS DE LA CELULA

PARTE 1

1

Composición química del organismo

Atomos y moléculas

Atomos/Moléculas/Iones y moléculas polares/Estados de la materia/*Agua*

Estructura y propiedades de las moléculas orgánicas

Química del carbono/Clasificación de las moléculas que se encuentran en los sistemas vivos/*Proteínas/Lípidos/Carbohidratos/Intermediarios/Acidos nucleicos*

Atomos y moléculas

El cuerpo humano, lo mismo que toda la materia, consta de átomos y moléculas, y su funcionamiento depende en todo momento de los millones de interacciones que ocurren entre los diferentes átomos y moléculas que lo componen. La variedad amplia de estructuras y funciones de un organismo es reflejo de las propiedades de las moléculas que se encuentran en los diversos tejidos, y de sus interacciones químicas y físicas. Para poder considerar las propiedades de las células, tejidos, órganos, y sistemas orgánicos, debemos adquirir ciertos conocimientos de los tipos de átomos y moléculas que componen la sustancia del cuerpo, y que forman los cimientos en que se basan otros niveles de estructuras y funciones corporales. Los biólogos están comenzando a relacionar el dominio infinitesimal del átomo con algunas de las propiedades más complejas de los sistemas vivos, tales como la enfermedad, la herencia, y la memoria. Empezaremos por una breve descripción de aquellas propiedades básicas de los átomos y moléculas que son más propias de los tipos de reacciones recíprocas que ocurren en los sistemas vivos.

Atomos

Los átomos son, por supuesto, muy pequeños, pero ¿qué tan pequeño es lo pequeño? Para describir las dimensiones de objetos tan pequeños debemos utilizar unidades pequeñas de medida que sean apropiadas. Las dimensiones de los

TABLA 1-1
Unidades inglesas y métricas

	Inglesas	Métricas
Longitud	1 pie = 0,305 metro	1 metro = 39,37 pulgadas
	1 pulgada = 2,54 centímetros	1 centímetro (cm) = 1/100 metro
		1 milímetro (mm) = 1/1000 metro
		1 micrómetro (μm) = 1/1000 milímetro
		1 nanómetro* (nm) = 1/1000 micrómetro
		1 angstrom (Å) = 1/10 nanómetro
Peso	1 libra = 453,59 gramos	1 kilogramo (kg) = 1000 gramos = 2,2 libras
	1 onza = 27,1 gramos	1 gramo = 0,037 onza
Volumen	1 galón = 3,785 litros	1 litro = 1000 centímetros cúbicos = 0,264 galón
	1 quarto = 0,946 litro	1 litro = 1,057 quarts
		1 mililitro = 1 centímetro cúbico = 1/1000 litro

* El término, en desuso, milimicra (mμ), corresponde a una milésima de micra; esta se denomina actualmente micrómetro. Una terminología más sistemática se obtiene mediante el empleo de prefijos para la subdivisión de unidades básicas; así: mili = una milésima, micro = millonésima y nano = una milmillonésima.

átomos y moléculas se miden en unidades angstrom de longitud; un angstrom (Å) es igual a 1×10^{-10} metros, aproximadamente 0,000000004 de pulgada. El hidrógeno, que es el más pequeño de los átomos, es una esfera que tiene aproximadamente 1 Å de diámetro. Una célula, la unidad más pequeña de materia viva, tiene por lo regular un diámetro aproximado de 100.000 Å, y es considerablemente mayor que los átomos individuales. Sin embargo, las dimensiones de muchas de las estructuras importantes que hay dentro de la célula indican que deben estar compuestas de pocos átomos relativamente. Así pues, las membranas celulares que cubren la superficie celular y rodean muchos de los organelos intracelulares tienen apenas un espesor aproximado de 75 Å.

La unidad angstrom pertenece al sistema métrico de medidas que utilizan los científicos de todo el mundo para informar acerca de las magnitudes de sus observaciones en los fenómenos naturales. Este sistema fue introducido en Francia en 1790 y se difundió en Europa mediante las conquistas napoleónicas. El sistema métrico de metros, gramos, y litros, es el de unidades básicas de medida que utilizan actualmente las ciencias y el comercio en la mayoría de los países, a excepción de los Estados Unidos que han mantenido las unidades inglesas de pies, libras, y galones. En este libro se utilizará el sistema métrico de unidades. La Tabla 1-1 ilustra la comparación de las unidades básicas inglesas y las métricas.

Los átomos, que son los bloques estructurales de la materia, están compuestos de tres partículas fundamentales: electrones, protones, y neutrones. Estas partículas subatómicas pueden distinguirse en razón de su masa (peso) y carga eléctrica (Tabla 1-2). El electrón posee una carga negativa y casi ninguna masa. El protón tiene una carga positiva, y su masa es aproximadamente 2.000 veces mayor que la del electrón. El neutrón tiene aproximadamente la misma masa que posee el protón, pero no está cargado eléctricamente. El efecto principal de una carga eléctrica es el de la fuerza que ejerce sobre otras cargas eléctricas de su vecindad. Una fuerza de atracción ocurre entre una carga positiva y una negativa, y una fuerza repulsiva surge entre dos cargas similares, dos positivas o dos negativas. A las fuerzas atractivas y repulsivas que surgen entre estas partículas cargadas se debe la formación de los enlaces químicos entre los átomos y las moléculas, y son en última instancia, la causa de las interacciones químicas y físicas de la materia. (En el Capítulo 6 se expondrá más ampliamente la carga eléctrica, al explicar las propiedades eléctricas de las moléculas.)

Los protones y neutrones están agrupados en un volumen muy pequeño, en el centro del átomo, formando un núcleo cargado positivamente; los electrones, cargados negativamente, giran alrededor del núcleo en forma muy similar a la revolución de los planetas alrededor del sol (Figura 1-1). Los protones, de carga positiva, que normalmente se repelen entre sí, se hallan agrupados en el núcleo del átomo por fuerzas nucleares muy poderosas de corto alcance, que se encuentran allí presentes; a dichas fuerzas se deben las enormes cantidades de energía liberada con la fisión del núcleo de un átomo a causa de una reacción atómica, tal como sucede cuando estalla un arma nuclear. Estas poderosas energías del núcleo que estabilizan la estructura atómica no tienen función alguna en las interacciones químicas y físicas de los átomos del organismo.

TABLA 1-2
Partículas subatómicas

Partícula	Descubridor	Fecha	Carga eléctrica	Masa relativa
Electrón	Thomson	1897	Negativa	1
Protón	Rutherford	1919	Positiva	1,836
Neutrón	Chadwick	1932	Neutra	1,838

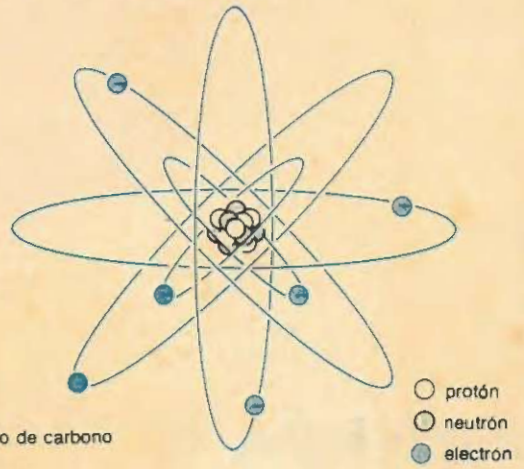


FIGURA 1-1
Estructura atómica. Seis electrones (negativos) giran alrededor del núcleo de un átomo de carbón que contiene seis protones (positivos) y seis neutrones (neutros).

El átomo, como un todo, es eléctricamente neutro ya que posee tantos electrones negativos que giran en órbita alrededor del núcleo, como protones positivos hay en su núcleo. Las propiedades químicas de los elementos están determinadas por el número de electrones que contiene un átomo en particular. Si, en función del número de electrones que poseen, establecemos una gradación de los 103 elementos conocidos, encontramos una secuencia ininterrumpida desde el hidrógeno, el átomo más pequeño (de un electrón), hasta el lawrencio (de 103 electrones). El número de electrones que circulan en órbita alrededor del núcleo de un átomo, se denomina *número atómico*. Puesto que los átomos son eléctricamente neutros, el número atómico es también igual al número de protones que tiene el núcleo del átomo (Tabla 1-3).

Considerando que los neutrones y protones son aproximadamente 2.000 veces más pesados que los electrones, casi toda la masa del átomo se halla ubicada en el núcleo. El hidrógeno es el elemento más liviano, con un protón único en su núcleo, y el lawrencio es el más pesado, con 103 protones y 154 neutrones. Debido al peso despreciable de los electrones, se esperaría que el átomo de lawrencio fuera 103 + 154 = 257 veces más pesado que el átomo de hidrógeno. Mediante la comparación de los pesos de los diferentes átomos, se puede establecer una escala relativa de pesos. El átomo de carbono es 12 veces más pesado que el de hidrógeno; de esta manera podemos asignar un peso relativo de 12 al carbono, y un peso relativo de 1 al hidrógeno, y así para los demás átomos. El peso relativo de un átomo se denomina *peso atómico*. No hay ninguna unidad real tal como gramos o libras, asociada con el peso atómico; el peso atómico del carbono, por ejemplo, significa que el átomo del carbono es 12 veces más pesado que el átomo de hidrógeno, el cual tiene un peso atómico de 1. Se puede apreciar la utilidad de la escala del peso atómico relativo si se consideran los tipos de números que se necesitarían para referirse al peso real de los átomos. Los pesos reales en gramos, son:

Peso de un átomo de carbono
= 0,000000000000000000000199

Peso del átomo de hidrógeno
= 0,000000000000000000000017

El peso relativo de una molécula compuesta de dos o más átomos se llama *peso molecular*, y es igual a la suma de los pesos atómicos de todos los átomos que forman la molécula. Así, por ejemplo, una molécula de agua, H_2O, que contiene dos átomos de hidrógeno y un átomo de oxígeno, tiene un peso molecular de 1 + 1 + 16 = 18. La cantidad de compuestos químicos presentes en un tubo de ensayo, en una célula o en todo el cuerpo, puede representarse estableciendo el número de gramos de la sustancia o el número total de moléculas presentes. Una unidad adicional para medir la cantidad de sustancia de un sistema, que contempla tanto el peso de la molécula como el número de moléculas presentes, se denomina *mol*. El número total de moles presentes en un sistema

TABLA 1-3
Composición de los átomos

Atomo	Número atómico	Número de electrones	Número de protones	Número de neutrones	Peso atómico
Hidrógeno	1	1	1	0	1
Carbono	6	6	6	6	12
Nitrógeno	7	7	7	7	14
Oxígeno	8	8	8	8	16
Lawrencio	103	103	103	154	257

es igual al peso del compuesto, en gramos, dividido por su peso molecular.

$$\text{Moles} = \frac{\text{peso en gramos}}{\text{peso molecular}}$$

Así pues, un mol de un compuesto es el peso en gramos de dicho compuesto, igual a su peso molecular; por ejemplo, 18 g de agua, cuyo peso molecular es 18, es 1 mol de agua, y 9 g de agua son $\frac{1}{2}$ mol. El número de gramos de la mayoría de los compuestos presentes en los sistemas biológicos es generalmente muy inferior a 1 mol, y el milimol (mmol = 0,001 mol) es la unidad comúnmente utilizada para medir la cantidad de sustancia presente en los sistemas biológicos. Dado que el mol tiene como base el peso molecular de una sustancia, el cual es proporcional al peso real de la molécula, 1 mol de cualquier compuesto debe contener el mismo número de moléculas que un mol de cualquier otro compuesto. El número real de moléculas presentes en un mol es muy grande, 6×10^{23} moléculas por mol, aproximadamente.

A menudo, es más conveniente expresar la cantidad de sustancia presente en un volumen específico del sistema, que dar la cantidad total presente en todo el sistema. El término *concentración* se refiere a la cantidad de sustancia presente en una cantidad específica de volumen de un sistema. La unidad primaria de volumen en el sistema métrico es el litro; las concentraciones se expresan como gramos por litro, moléculas por litro, o moles por litro. Utilizando la concentración en lugar de la cantidad total, se logra comparar la composición química de los sistemas que poseen volúmenes completamente diferentes, por ejemplo, la composición de una sola célula que tiene un volumen de 0,000000000000001 de litro, respecto de la composición de la sangre cuyo volumen aproximado es de 5 litros. Aunque la cantidad total de una sustancia del cuerpo puede variar según el tamaño del individuo, la concentración de muchas sustancias biológicas es aproximadamente la misma en todos los individuos, independientemente de su tamaño corporal.

Aunque sólo se conocen 103 elementos químicos diferentes, sólo unos cuantos de ellos tienen un papel importante en los organismos vivos. En efecto, apenas cuatro elementos, a saber: hidrógeno, carbono, nitrógeno, y oxígeno, componen el 96 por ciento del peso corporal, y algo más del 99 por ciento de los átomos del cuerpo (Tabla 1-4). En forma pura, el oxígeno, el hidrógeno, y el nitrógeno son gases, a la temperatura ambiente; el carbono, por lo general, es carbón ordinario; la mayor parte de la sustancia corporal está compuesta de cuatro bloques básicos. En la Tabla 1-4 podemos ver que el 65 por ciento del peso corporal está compuesto de oxígeno, y un 10 por ciento de hidrógeno. Sin embargo, un átomo de oxígeno pesa 16 veces más que un átomo de hidrógeno y, en realidad, dentro del cuerpo es mayor el número de átomos de hidrógeno que el de átomos de oxígeno. Así pues, la composición porcentual del cuerpo, con base en el peso, no representa los números relativos de los diferentes átomos del

TABLA 1-4
Composición atómica del cuerpo: los cuatro elementos más numerosos

Elemento	Número atómico	% del peso corporal total	% del total de átomos del cuerpo
Hidrógeno, H	1	10	63
Carbono, C	6	18	9
Nitrógeno, N	7	3	1
Oxígeno, O	8	65	26
Total		96	99

cuerpo. El hidrógeno, que es el más simple de todos los átomos, no sólo es el más numeroso en el cuerpo, sino también el que forma más del 99 por ciento de todos los átomos del universo.

Aunque los cuatro elementos –hidrógeno, oxígeno, carbono, y nitrógeno– representan algo más del 99 por ciento de los átomos del cuerpo, la mayor parte del 1 por ciento restante de los átomos desempeña papeles de máxima importancia, y es esencial para la vida del organismo. La Tabla 1-5 enumera 24 elementos que, según nuestros conocimientos actuales, son esenciales para el funcionamiento normal del organismo. Los cuatro elementos principales suministran a los compuestos del cuerpo y al agua, las estructuras básicas. La mayoría de los siete elementos enumerados como minerales principales existen como partículas cargadas eléctricamente (iones, ver más adelante), y en conjunto con el agua, conforman los

TABLA 1-5
Elementos esenciales del cuerpo

Símbolo	Elemento
1. Elementos principales: 99,3% del total de átomos	
H	Hidrógeno
O	Oxígeno
C	Carbono
N	Nitrógeno
2. Minerales principales: 0,7% del total de átomos	
Ca	Calcio
P	Fósforo
K (del latín, *kalium*)	Potasio
S	Azufre
Na (del latín, *natrium*)	Sodio
Cl	Cloruro
Mg	Magnesio
3. Elementos trazas: menos del 0,01% del total de átomos	
Fe (del latín, *ferrum*)	Hierro
I	Yodo
Cu (del latín, *cuprum*)	Cobre
Zn	Cinc
Mn	Manganeso
Co	Cobalto
Cr	Cromo
Se	Selenio
Mo	Molibdeno
F	Flúor
Sn (del latín, *stannum*)	Estaño
Si	Silicio
V	Vanadio

medios intra y extracelulares en que se encuentran suspendidos los materiales del cuerpo. Veremos que estos elementos desempeñan papeles muy importantes en la actividad eléctrica del cuerpo y en el transporte y utilización de energía química por parte de las células. Los 13 elementos trazas enumerados en la Tabla 1-5 son aquéllos que están presentes en cantidad muy reducida, pero son esenciales para el mantenimiento del crecimiento y funciones normales de los mamíferos. Cada vez hay más evidencia indirecta de que estos mismos elementos son esenciales para el crecimiento y funcionamiento normales de los seres humanos; en un futuro, es posible que se agreguen a esta lista nuevos elementos trazas.

Además de los 24 elementos que aparecen en la Tabla 1-5, pueden detectarse muchos otros en el cuerpo, al cual entran en los alimentos que ingerimos y en el aire que respiramos, sin que hasta el presente parezcan tener una función química esencial. Algunos elementos, por ejemplo, el plomo y el mercurio, que parecen no ser esenciales para el funcionamiento normal, son además eventualmente tóxicos en medida extrema, y nocivos a los procesos químicos normales del cuerpo.

En 1936 se le podían comprar a un distribuidor de productos químicos todos los elementos del cuerpo, por 98 centavos de dólar. (Hoy, debido a la inflación, tales elementos costarían 3,50 dólares.) Lo que importa saber no es tanto cuáles de estos elementos están presentes en el cuerpo, cuanto la forma en que se agrupan para constituir moléculas que reaccionan con otras moléculas a fin de producir la variedad de funciones que desempeña el cuerpo humano.

Moléculas

Las moléculas se forman al unirse los átomos mediante enlaces químicos. Es durante el proceso de formación y ruptura de enlaces químicos entre los átomos, cuando se libera la energía potencial química de una molécula. Un enlace químico puede compararse con un resorte que une dos átomos; el estiramiento del resorte representa la energía del potencial almacenada que se libera cuando se rompe el enlace.

La formación de un enlace químico implica intercambio o posesión compartida de electrones, entre dos átomos. Dado que los átomos son eléctricamente neutros, cualquier transferencia de un electrón de un átomo a otro origina aumento de carga positiva para un átomo, y negativa para otro. La atracción entre cargas positivas y negativas constituye la base del enlace químico.

Los átomos de hidrógeno pueden reaccionar con átomos de carbono, nitrógeno, y oxígeno para formar moléculas de metano, CH_4, amoníaco, NH_3, y agua, H_2O (Figura 1-2). Dondequiera que se forme un enlace químico, el electrón asociado con el átomo de hidrógeno se encuentra parcialmente incorporado dentro de la estructura electrónica del otro átomo. Mediante la formación del enlace químico, los electrones son compartidos por ambos átomos, y la interacción eléctrica mantiene los átomos unidos. El número de átomos que puede formar determinado átomo depende de su estructura electrónica. De esta manera, el hidrógeno no puede formar sino un enlace, mientras el oxígeno puede formar dos, el nitrógeno tres, y el carbono cuatro. A veces puede formarse entre dos átomos un doble enlace, como sucede con el bióxido de carbono, CO_2, $O=C=O$, donde los enlaces químicos del carbono llegan a cuatro, mientras los del oxígeno solamente a dos. En el metano, los cuatro enlaces químicos del carbono están constituidos por cuatro átomos separados de hidrógeno. Un enlace químico se representa, por lo general, con una línea que une dos átomos; dos líneas indican un doble enlace.

Aunque los átomos individuales son esféricos, no lo es la forma de la molécula resultante de su combinación. Cuando un solo átomo tal como el de carbono puede formar cuatro enlaces separados, una molécula formada por muchos átomos de carbono puede tener muchas ramas, como se observa en la Figura 1-3. La forma de la molécula desempeña a menudo un papel muy importante en su función, dentro de los organismos vivos. Aun cuando una molécula esté formada por unos pocos átomos, tal como sucede con las moléculas de metano, amoníaco y agua, el resultado tiene una configuración geométrica definida (Figura 1-4). Cuando, con determinado átomo, se forma más de un enlace químico, los enlaces se distribuyen alrededor del átomo, conformando un patrón definido que puede ser, o no, simétrico. Así pues, los cuatro enlaces de un átomo de carbono presentes en las

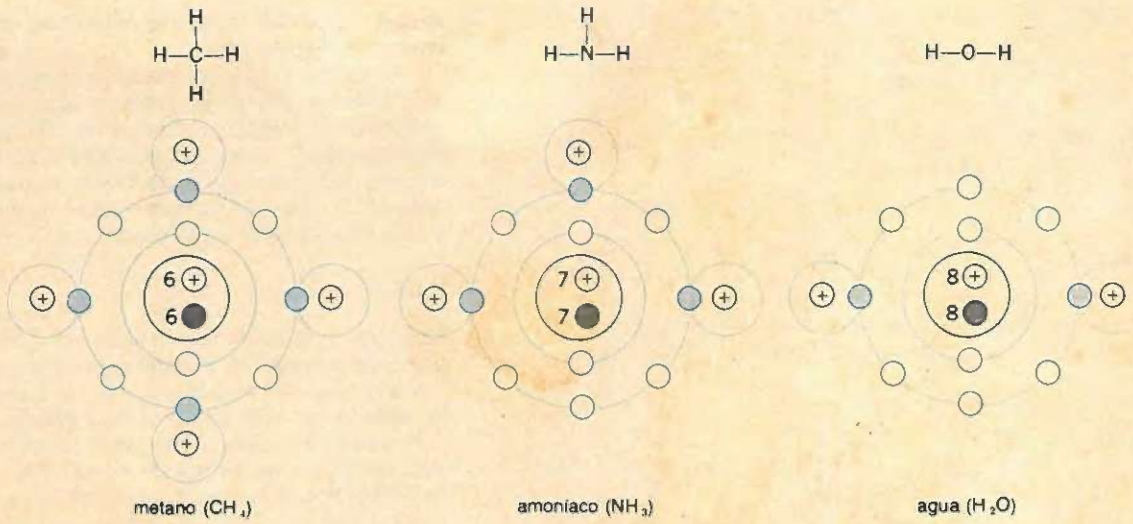


FIGURA 1-2
Enlaces químicos formados entre los átomos de hidrógeno y los átomos de carbono, nitrógeno y oxígeno.

cuatro esquinas de un tetraedro tienen un átomo de carbono en el centro. Los tres enlaces del átomo de nitrógeno forman las tres patas de un trípode, y los dos enlaces del átomo de oxígeno no se presentan en línea recta sino más bien formando un ángulo de 105 grados.

Iones y moléculas polares

Exactamente como los átomos de hidrógeno y oxígeno son por sí mismos eléctricamente neutros, la molécula de agua, H_2O, formada por ellos es eléctricamente neutra. En una molécula de agua, el número total de electrones es igual al número total de protones. Sin embargo, el electrón negativo de cada átomo de hidrógeno es más fuertemente atraído hacia el núcleo positivo del oxígeno que contiene ocho protones, que hacia el protón único presente en el núcleo de hidrógeno y, por consiguiente, el átomo de oxígeno es ligeramente negativo, y los dos átomos de hidrógeno ligeramente positivos. Los enlaces hidrógeno-oxígeno de la molécula de agua adquieren polaridad, y se dice que el agua es una molécula polar (Figura 1-5). En general, cuando los átomos diferentes están unidos por un enlace químico, los electrones no se encuentran igualmente distribuidos, y se originan enlaces polares. Por el contrario, cuando se unen dos átomos similares, como los del carbono, los electrones son compartidos por igual, y el enlace es polar. La presencia de enlaces polares en una molécula, propicia los sitios donde se efectúan fuertes interacciones eléctricas con otras moléculas.

Algunas interacciones entre átomos originan la transferencia completa de un electrón de un átomo a otro, produciéndose así átomos que poseen una carga neta y que denominamos *iones*. En esta forma, un átomo de sodio transfiere un electrón a un átomo de cloro, y se forma un ion sodio positivo que contiene 11 protones y sólo 10 electrones. Al ganar un electrón, el átomo de cloro se transforma en ion cloruro negativo que contiene 18 electrones y sólo 17 protones (Figura 1-6). La formación de iones constituye un caso extremo de enlace químico polarizado en cuanto ocurre una

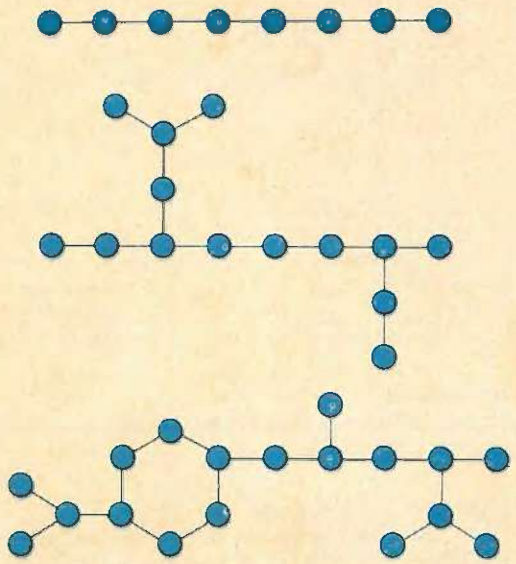


FIGURA 1-3
Combinación de átomos esféricos que forman moléculas de diversas formas.

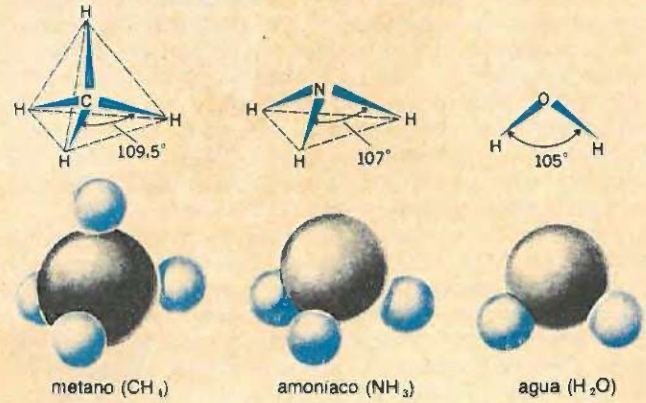


FIGURA 1-4
Configuración geométrica de enlaces químicos alrededor de los átomos de carbono, nitrógeno y oxígeno.

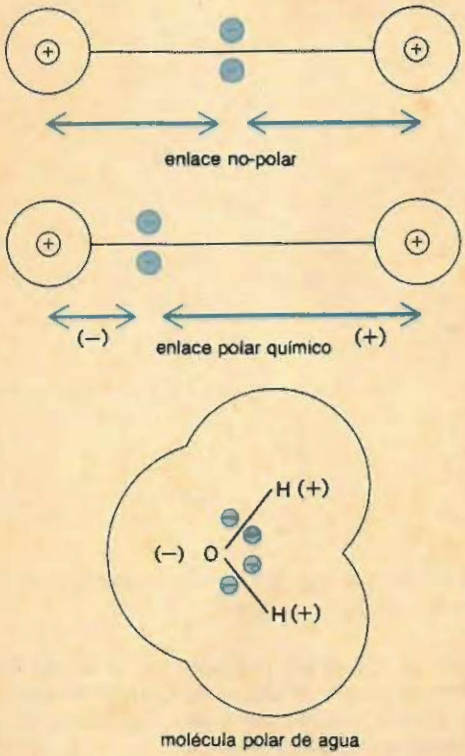


FIGURA 1-5
Formación de enlaces químicos polares que resultan de la distribución desigual de electrones entre dos átomos.

transferencia completa de carga entre dos átomos. Algunos átomos pueden perder o ganar más de un electrón. Por ejemplo, los átomos de calcio y magnesio pueden perder dos electrones para convertirse en iones calcio, Ca^{2+}, y magnesio, Mg^{2+}, cargados positivamente.

Uno de los iones más importantes del cuerpo es el ion hidrógeno, H^+. Cuando el único electrón del átomo de hidrógeno se transfiere completamente a otro átomo, permanece tan sólo el protón del núcleo de hidrógeno; esto constituye el ion hidrógeno. Las moléculas que dan lugar a la producción de iones hidrógeno se denominan *ácidos*. La acidez de una solución se determina por la concentración de iones hidrógeno. Por ejemplo, el ácido clorhídrico, HCl, disuelto en agua, produce un ion hidrógeno, H^+, y un ion cloruro, Cl^-, transfiriéndose el electrón del átomo de hidrógeno al átomo de cloro. De igual manera, el ácido acético, CH_3COOH, puede formar un ion hidrógeno, H^+, y un ion acetato CH_3COO^- (Figura 1-7). Aquí se rompe el enlace hidrógeno-oxígeno, y el átomo de oxígeno captura completamente el electrón del hidrógeno. Cuando se rompe el enlace hidrógeno-oxígeno, se dice que la molécula sufre un proceso de *ionización*, siendo los productos resultantes los iones hidrógeno y acetato.

Aunque son muchos los enlaces químicos capaces de afrontar un proceso de ionización y, por ende, de producir moléculas cargadas, la mayoría de los enlaces químicos que involucran átomos de hidrógeno y carbono no se ionizan y permanecen eléctricamente neutros. En esta forma, el metano, CH_4, no puede producir iones hidrógeno y convertirse en ion metano. En esta molécula, las fuerzas que atraen el electrón del hidrógeno al átomo de carbono no son suficientemente fuertes para permitir que el carbono arranque completamente el electrón del hidrógeno y forme un ion hidrógeno. Las agrupaciones polares iónicas, que comúnmente se encuentran en las moléculas orgánicas, se estudiarán posteriormente (Figura 1-14).

Resumiendo, las moléculas se componen de átomos que se mantienen unidos mediante enlaces químicos, los cuales se forman al compartir dos átomos un electrón. Las fuerzas eléctricas que mantienen juntos los átomos son una fuente de energía potencial que puede liberarse cuando se rompen los enlaces. Según el tipo de sus enlaces químicos, una molécula puede ser eléctricamente neutra, polar, o iónica.

Estados de la materia

Cuando varias moléculas se agrupan, forman agregados mayores de materia. Se reconocen tres estados generales de la materia: gaseoso, líquido, y sólido. La capacidad de existir de la materia en uno de estos tres estados depende de las fuerzas de interacción entre las moléculas. En los tres estados, las moléculas se hallan en continuo movimiento. Al aumentar la temperatura, se acelera el movimiento de las moléculas. Los tres estados de la materia difieren según el grado de libertad que poseen las moléculas para moverse individualmente. Las fuerzas que operan entre las moléculas, como las que mantienen unidos los átomos, son fuerzas eléctricas originadas en grupos ionizados en una molécula, o en enlaces químicos polares. Un ion negativo es atraído por un ion positivo, y la porción negativa de un enlace químico polar de una molécula es atraída por la porción positiva de un enlace polar de otra molécula. En general, las fuerzas eléctri-

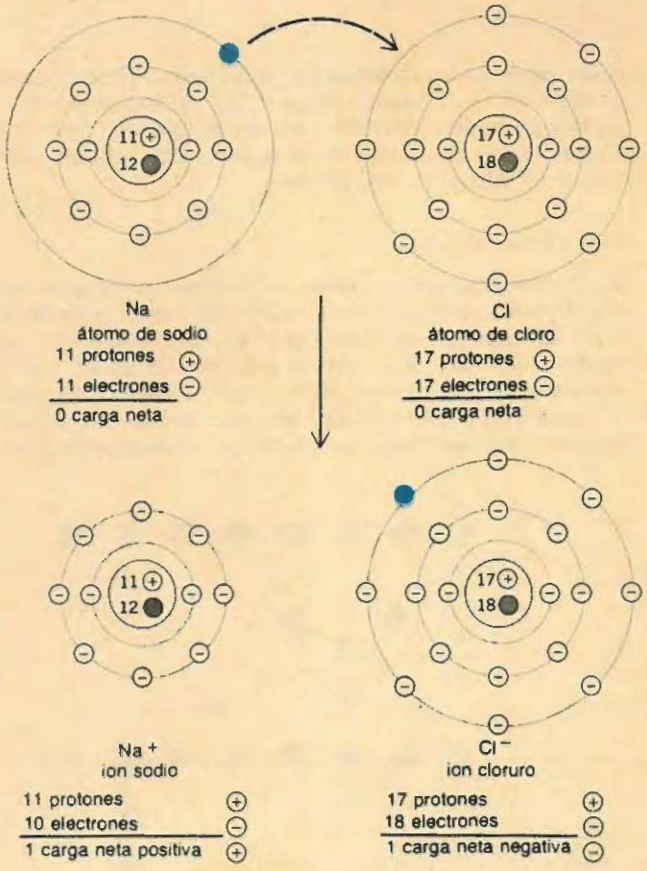


FIGURA 1-6
Formación de iones cargados que resultan de la transferencia de electrones de un átomo a otro.

cas que actúan recíprocamente entre las moléculas son considerablemente más débiles que las fuerzas que unen los átomos dentro de una molécula.

A la fuerza eléctrica de atracción que une las moléculas se opone el movimiento de las mismas moléculas que tiende a separarlas. Si la fuerza de atracción entre las moléculas es mayor que la energía cinética promedio de las moléculas en movimiento, éste resulta severamente restringido y se origina el estado sólido. En éste, las moléculas vibran en posiciones relativamente fijas, con poca libertad de movimientos independientes, unas respecto de otras. En el estado gaseoso, las fuerzas de atracción entre moléculas son muy débiles en relación con su energía cinética, y existe poca restricción de movimientos entre las moléculas individuales. El estado líquido ocupa una posición intermedia en cuanto sus moléculas

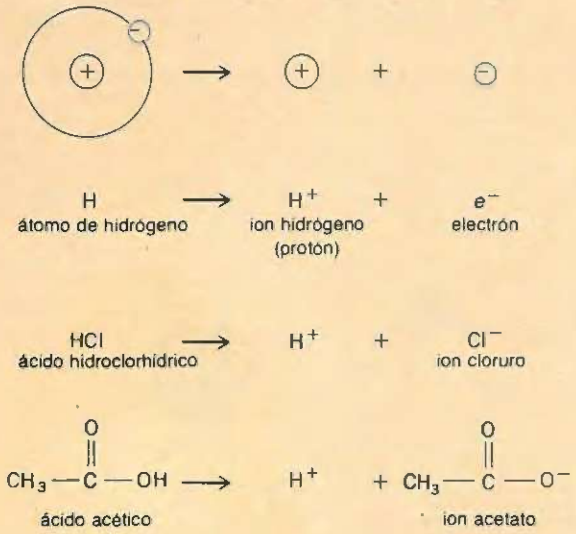


FIGURA 1-7
La ionización de las moléculas de un ácido conduce a la formación de iones hidrógeno.

poseen mayor libertad de movimiento que las del estado sólido, sin llegar a la irrestricta libertad característica del estado gaseoso. Mediante la elevación de la temperatura que aumenta la energía cinética de las moléculas individuales de tal manera que alcancen a sobrepasar las fuerzas de atracción que las sujetan, se logra la transición del estado sólido al líquido, o de éste al gaseoso. De esta manera, al calentar el hielo (sólido), éste se convierte en agua (líquido), y el calentamiento ulterior del agua la convierte en vapor de agua (gas).

Los tres estados de la materia se encuentran en nuestro cuerpo. El aire que respiramos es una mezcla de gases; los huesos, los dientes, las uñas, y el pelo, son sólidos. La mayor parte del cuerpo, sin embargo, existe en el estado líquido, y la molécula causante de dicho estado líquido es la del agua.

Agua El agua constituye el medio en que suceden todos los procesos vitales, y la vida, tal como la conocemos, es inconcebible en ausencia de esta insignificante y sencilla molécula; el 60 por ciento del peso corporal es agua, y el 80 por ciento del peso de una célula típica es agua. Así como el hidrógeno es el átomo más numeroso del cuerpo, así también el agua constituye la molécula más numerosa del mismo; de cada 100 moléculas del cuerpo, 99 son de agua.

Anotamos ya que los enlaces hidrógeno-oxígeno de la molécula de agua son polares, de tal manera que el átomo de oxígeno es ligeramente negativo, y los dos átomos de hidrógeno ligeramente positivos. A esta estructura polar se debe que el agua sea líquida a la temperatura ambiente. La ligera negatividad del átomo de oxígeno, en una molécula de agua, es objeto de atracción eléctrica por parte del átomo de hidrógeno, ligeramente positivo, de una segunda molécula de agua, formándose así una atracción electrostática entre dos moléculas de agua, mucho más débil que el enlace químico que existe entre los átomos de hidrógeno y oxígeno de la molécula del agua. Esto no implica intercambio de electrones entre las moléculas. Cada molécula de agua puede formar cuatro enlaces electrostáticos, uno con cada uno de sus dos átomos de hidrógeno, y dos con su átomo de oxígeno. Esta estructura se repite indefinidamente entre moléculas adyacentes de agua hasta que se forma una estructura tridimensional de enrejado. A temperaturas bajas, el agua se encuentra como hielo sólido, en el cual casi todas las moléculas de agua están ligadas unas con otras, y hay relativamente poca libertad de movimiento para las moléculas individuales. Al elevarse la temperatura, se incrementa la energía cinética de las moléculas y se rompe cierto número de estos enlaces débiles, transformándose el hielo sólido en agua líquida. En el estado líquido, el agua existe probablemente como conglo-

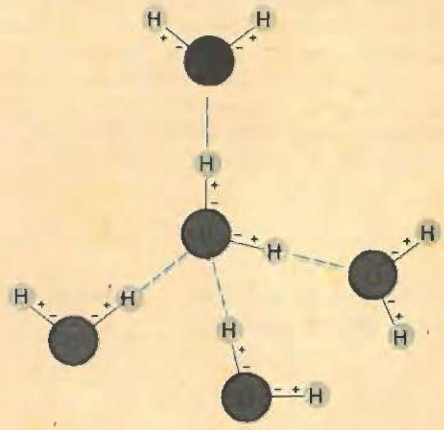


FIGURA 1-8
La atracción eléctrica entre las moléculas polares de agua es responsable del estado líquido del agua a la temperatura del cuerpo.

merados de moléculas de agua unidas entre sí (Figura 1-8). A temperaturas más elevadas, se rompe un número cada vez mayor de enlaces eléctricos débiles, y aumenta la libertad de movimiento para las moléculas individuales del agua, permitiéndoles escapar de la atracción de sus vecinas, para adquirir el estado gaseoso.

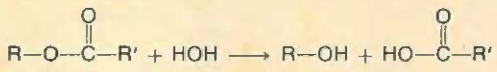
Una molécula disuelta en un líquido se denomina *soluto*. El agua puede actuar como solvente respecto de una gran variedad de solutos porque las moléculas de agua pueden formar enlaces eléctricos débiles con las moléculas del soluto. Por ejemplo, la sal de cocina (cloruro de sodio, NaCl) es una sustancia sólida cristalina debido a la fuerte atracción eléctrica entre los iones sodio, Na^+, positivos y los iones cloruro, Cl^-, negativos. La sal se disuelve en agua porque las moléculas polares del agua son atraídas a los iones sodio y cloruro, altamente cargados, y los rodean de un conglomerado de moléculas de agua (Figura 1-9). El conglomerado de moléculas de agua alrededor de los iones disminuye la fuerza eléctrica de atracción entre los iones sodio y cloruro, permitiéndoles separarse y entrar en solución con el medio acuoso.

Para que una molécula se disuelva en agua, debe tener la capacidad de formar enlaces electrostáticos con las moléculas individuales de agua. Es decir, debe poseer, en su estruc-

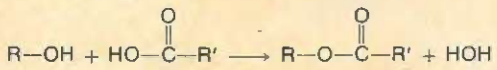
tura molecular, cierto número de iones o grupos polares que puedan asociarse con los grupos polares de la molécula de agua. Las moléculas que no se disuelven en agua tienen, si acaso, pocos grupos polares o iónicos. Aunque la mayoría de las moléculas que consideraremos pueden disolverse en agua ya que contienen tales grupos, una clase muy importante de moléculas biológicas en que se hallan comprendidas las grasas, no es soluble en agua. El hecho de que estas moléculas no puedan asociarse con las moléculas polares del agua, constituye un aspecto importante de su papel funcional en los sistemas vivos.

Por ser tantas las moléculas de diferente naturaleza que pueden disolverse en agua, es ésta un medio ideal para las reacciones químicas. Para que dos moléculas entren en reacción química, deben estar suficientemente cercanas como para interactuar conformando nuevos enlaces químicos. En el estado sólido no existe movimiento molecular individual suficiente para reunir un gran número de moléculas en una reacción química. En un gas, las moléculas poseen libertad de movimientos, pero su concentración (número de moléculas en un volumen dado) es tan pequeña que la probabilidad de que entren en contacto unas con otras es reducida. Cuando se disuelven las moléculas en agua, puede lograrse en un volumen pequeño una concentración relativamente alta que permita suficiente libertad de movimientos para que ocurran colisiones frecuentes entre las moléculas.

El agua es no sólo el medio en que ocurren las reacciones químicas sino también frecuentemente un coadyuvante. Sus átomos pueden incorporarse dentro de otra molécula en el transcurso de una reacción química



o bien, puede formarse una molécula de agua durante el curso de una reacción



donde R y R' representan la estructura restante de la molécula.

Hemos expuesto sólo algunas de las propiedades básicas del agua, pero en los próximos capítulos se demostrará que el agua participa prácticamente en todos los procesos de un organismo vivo. La circulación de la sangre y de los fluidos corporales sería imposible sin un medio líquido tal como el agua, y la regulación de la temperatura corporal depende, en parte, de la evaporación del agua a nivel de la piel. El estado vivo debe necesariamente mantener un equilibrio hídrico apropiado, y con tal propósito el cuerpo ha desarrollado múltiples mecanismos que regulan el suministro, distribución, y eliminación de esta sustancia decisiva.

Estructura y propiedades de las moléculas orgánicas

La química del carbono

A pesar de la importancia del agua en los sistemas vivos, la química de la vida se halla concentrada alrededor del átomo de carbono. Si a un organismo le sustraemos toda el agua (el 60 por ciento del peso corporal), el 40 por ciento restante constituye el peso seco del cuerpo. Aunque el hidrógeno es el átomo más numeroso, contabilizado sobre la base tanto del peso hidratado como del seco, es el carbono y no el oxígeno el

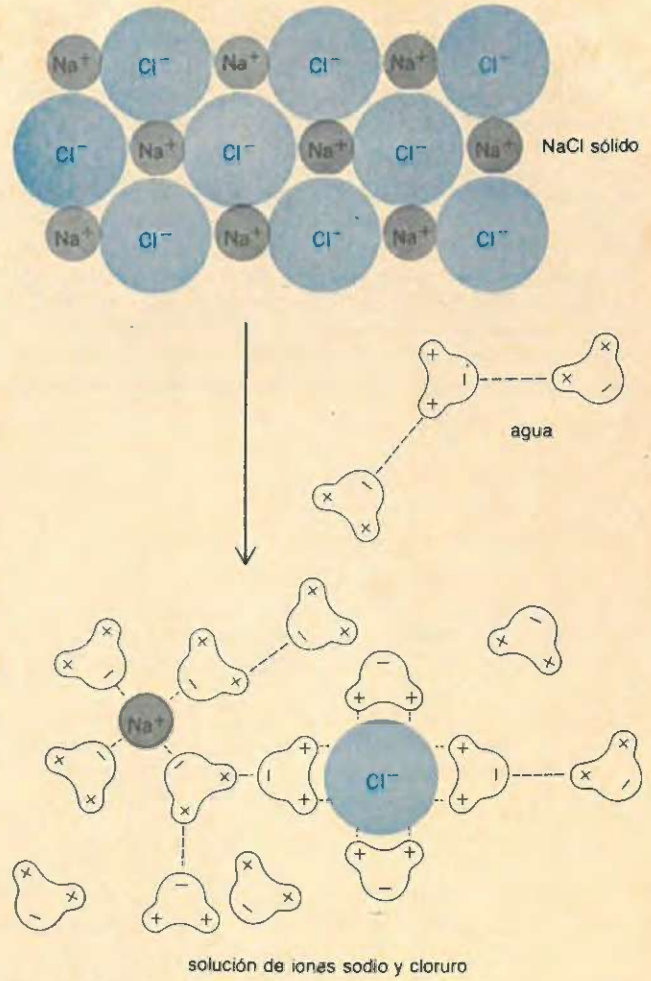


FIGURA 1-9
La capacidad del agua para disolver los cristales del cloruro de sodio depende de la atracción eléctrica entre las moléculas polares del agua y los iones cloruro y sodio, cargados eléctricamente.

que ocupa el segundo lugar entre los elementos que componen el peso seco.

Hasta el siglo XIX los químicos habían logrado avanzar poco en la comprensión de las reacciones químicas en que participa el carbono. Se sabía que las moléculas que contienen carbono se encontraban primariamente en los organismos vivos, mientras la materia inanimada estaba compuesta ante todo de elementos minerales tales como hierro, cobre, cinc, calcio, magnesio, fósforo, azufre, cloro, sodio, y potasio, así como el oxígeno, nitrógeno e hidrógeno. Los elementos minerales entran fácilmente en reacción, unos con otros, para formar estructuras moleculares simples que constan de pocos átomos relativamente, pero se descubrió que los compuestos de carbono presentes en los organismos vivos eran estructuras muy complejas, que contenían muchos átomos (a menudo, millares). Estos no parecían reaccionar químicamente de manera tan fácil como los elementos minerales. Se creyó que eran básicamente compuestos diferentes de los que se encuentran en el mundo inanimado, y que sólo podrían sintetizarse dentro de las células vivas, bajo la influencia de alguna "fuerza vital" misteriosa. A principios del siglo XIX, lograron finalmente los químicos sintetizar en un tubo de ensayo, independientemente de la materia viva, moléculas

formadas por carbono, y lograron, asimismo, demostrar que estas moléculas obedecían a las mismas leyes químicas básicas de los elementos minerales. No se requerían, en absoluto, fuerzas vitales inherentes a los organismos vivos para explicar la estructura y propiedades de las moléculas orgánicas.

Por hallarse en forma natural el carbono en la mayoría de las moléculas que se encuentran en los organismos vivos, el estudio de la química de los compuestos del carbono llegó a denominarse *química orgánica*, mientras la química de las moléculas no-carbónicas recibió el nombre de *química inorgánica*. Cuando los químicos llegaron a manipular "in vitro" las reacciones de las moléculas de carbono, la ciencia de la química orgánica se expandió con gran rapidez. Muchos productos de nuestra tecnología, tales como los plásticos, el caucho sintético, las fibras de nylon, las pinturas, y los detergentes, se han desarrollado con base en la ciencia de la química orgánica, aunque tienen poco en común con las moléculas presentes en los organismos vivos. La química orgánica surgió del estudio de las moléculas que se encuentran en los organismos vivos, pero la química de las sustancias vivas, la *bioquímica*, comprende actualmente sólo una parte del campo de la química orgánica.

Una sola de las propiedades del carbono ha logrado la dedicación de todo un campo de la química a su estudio, y con su variedad de estructuras y funciones hace posible la vida. Es la capacidad de los átomos de carbono para formar cuatro enlaces químicos separados con otros átomos y, en particular, con otros átomos de carbono, lo cual permite la formación de moléculas cada vez mayores, y de una gran variedad de estructuras. La Figura 1-10 presenta las diversas formas en que pueden combinarse uno, dos, tres, cuatro y cinco átomos. Con cuatro átomos de carbono pueden formarse dos estructuras diferentes; con cinco átomos de carbono son posibles tres estructuras moleculares. Con cada adición de un átomo de carbono se incrementa el número de agrupaciones posibles. No existe límite para el número de átomos de carbono que pueden combinarse en esta forma. Si consideramos también la posibilidad de combinación de los átomos de carbono con otros átomos tales como el de hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, y azufre, es considerable la variedad de estructuras moleculares que pueden formarse con pocos átomos, relativamente. Algunos ejemplos de las moléculas orgánicas más simples pueden observarse en la Figura 1-11.

Aunque sobre el papel diseñamos estructuras diagramáticas planas, debemos recordar que las moléculas son tridimensionales. Como se dijo, los cuatro elementos del carbono forman un tetraedro que rodea el átomo de carbono. Así pues, cuando cierto número de átomos de carbono están enlazados mutuamente en sucesión, no forman una línea completamente recta ya que dos enlaces del mismo átomo de carbono no están nunca en línea recta, el uno respecto del otro. Otros átomos, tales como el de hidrógeno, que ocupan los enlaces restantes del carbono, están orientados hacia los lados de la cadena de carbono.

La forma tridimensional de una molécula orgánica no es, empero, una estructura rígida. Sin embargo, dentro de ciertos límites, las moléculas son flexibles puesto que pueden alterar su forma sin cambiar ninguno de sus enlaces químicos, al poder rotar los átomos alrededor de sus enlaces. Un enlace químico es semejante a un eje que une dos átomos y sobre el cual los átomos pueden girar, independientemente el uno del otro. La Figura 1-12 ilustra el cambio de forma que la rotación hace posible. El átomo de carbono número uno permanece fijo en su posición, mientras los átomos dos y tres alteran su posición a medida que giran sobre las uniones de los átomos uno y dos. Cada enlace entre átomo y átomo de carbono puede rotar de manera semejante. De esta manera, la secuencia de seis átomos de carbono puede asumir diferentes formas, algunas de las cuales aparecen ilustradas en la Figura 1-13. Cada Figura representa la misma molécula ya que no se ha presentado destrucción, alteración, o formación de enlace.

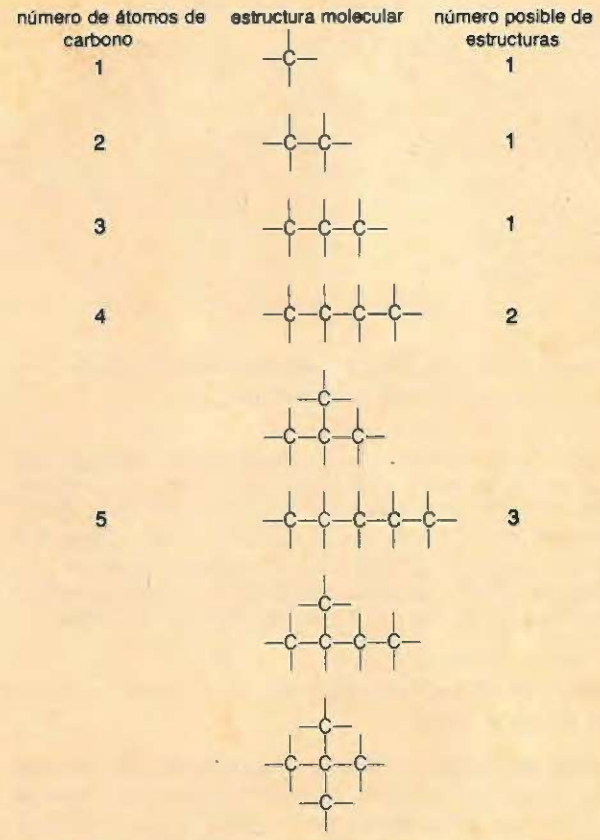


FIGURA 1-10
Estructuras moleculares que pueden formarse a partir de uno, dos, tres, cuatro y cinco átomos de carbono.

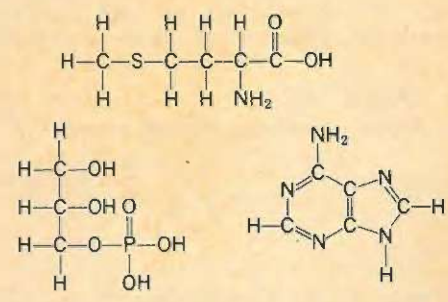


FIGURA 1-11
Tres moléculas orgánicas: metionina, glicerofosfato y adenina.

Además del carbono e hidrógeno, se encuentran átomos de oxígeno, nitrógeno, y ocasionalmente de azufre y fósforo, en las moléculas orgánicas o iónicas, donde forman enlaces polares o iónicos. La Figura 1-14 enumera algunos de los grupos químicos más comunes, e indica su estructura polar o iónica. En el grupo polar hidroxilo –OH, el oxígeno es ligeramente negativo y el hidrógeno ligeramente positivo, tal como sucede con el agua. Las moléculas que poseen grupos carboxilo, –COOH, son ácidos porque poseen la capacidad de que uno de los átomos de oxígeno se ionice formando un ion

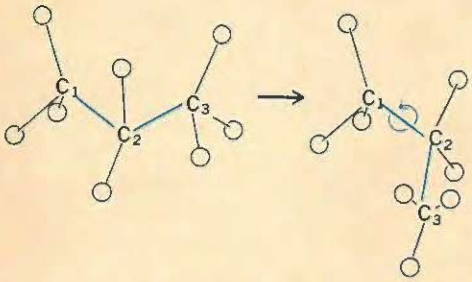


FIGURA 1-12
La rotación de las partes de una molécula alrededor de un enlace químico puede alterar la forma de una molécula.

hidrógeno y un ion carboxilo. El grupo amino, $-NH_2$, puede ionizarse si se combina con un ion hidrógeno libre. El grupo fosfato, $-H_2PO_4$, se encuentra generalmente en forma iónica debido a la ionización de dos de sus átomos de oxígeno. La presencia de estos grupos en una molécula orgánica aumenta su solubilidad en agua porque sus estructuras iónicas y polares se asocian con las moléculas polares del agua.

Clasificación de las moléculas que se encuentran en los sistemas vivos

Las diferentes clases de moléculas que se encuentran en el cuerpo figuran en la Tabla 1-6. Hemos expuesto hasta el momento las propiedades generales del agua. Los minerales constituyen la clase de sustancias inorgánicas que en su mayoría existen en forma de iones, tales como Na^+, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}, y Cl^-. Las funciones de estos minerales en el cuerpo comprenden desde la formación de la sustancia cristalina de los huesos, hasta la generación de corrientes eléctricas en los nervios y células musculares; la mayoría de estas funciones depende del hecho de ser estos iones partículas relativamente pequeñas y de una gran carga eléctrica.

TABLA 1-6
Composición molecular del cuerpo

Constituyente	% del peso hidratado
Agua	60
Proteína	17
Lípido	15
Minerales (Na, K, Cl, Ca, Mg, etc.)	5
Intermediarios y ácidos nucleicos	2
Carbohidrato	1

El agua y los elementos minerales constituyen los componentes inorgánicos del cuerpo; las otras categorías, proteínas, lípidos, carbohidratos, productos intermedios, y ácidos nucleicos, constituyen las moléculas orgánicas. Sólo muy brevemente consideraremos aquí las características de cada una de estas categorías, dejando para los capítulos venideros una explicación más amplia de las propiedades de las moléculas de cada categoría.

Proteínas El término proteína se deriva del grieso *proteios*, que quiere decir de primer orden o de primera categoría, y el cual describe en forma muy precisa la importancia de estos compuestos. Según la Tabla 1-6, las proteínas constituyen el 17 por ciento del peso corporal, y aproximadamente el 50 por ciento de las materias orgánicas corporales. No existe otra

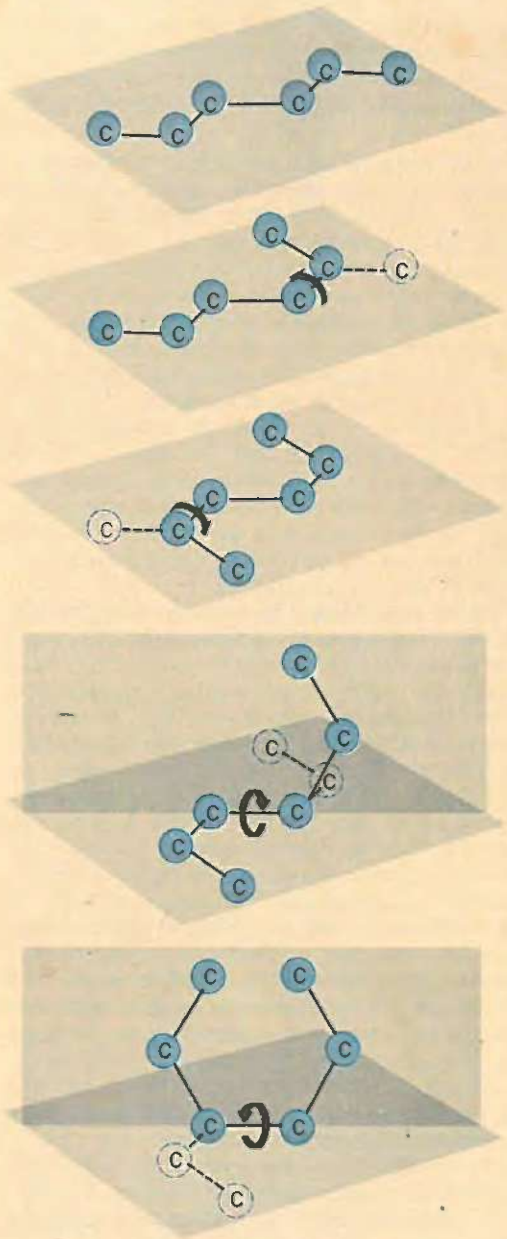


FIGURA 1-13
Los cambios de la forma molecular se efectúan al rotar la molécula alrededor de los diferentes enlaces carbono –a– carbono, transformándola de una cadena relativamente recta en una forma anular.

clase de moléculas que posea tantas funciones importantes en los organismos vivos. Las proteínas participan tanto en las funciones estáticas como en las dinámicas de un organismo. Son las unidades estructurales básicas de la arquitectura celular que dan a las células y organelos su forma y aspecto. Las moléculas proteicas son como cordeles que unen el organismo y le imparten unidad estructural. El tejido conjuntivo del organismo, que forma una matriz estructural en todos los tejidos, y comprende estructuras especializadas tales como la piel, el pelo, los ligamentos que conforman las articulaciones entre los huesos, y los tendones que unen los músculos a los huesos, está compuesto primordialmente de moléculas proteicas. El papel estructural estático de las proteínas constituye

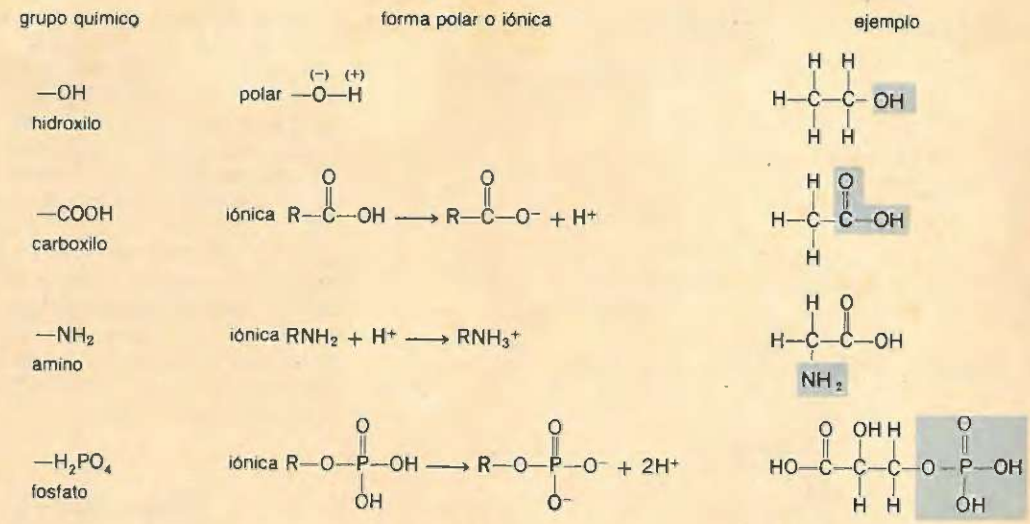


FIGURA 1-14
Grupos químicos que comúnmente se encuentran en las moléculas orgánicas. R corresponde al resto de la molécula.

solamente una de sus funciones en el cuerpo. Las proteínas catalizan la mayoría de las reacciones químicas del organismo, las cuales comprenden tanto los procesos de síntesis como los de degradación de las moléculas orgánicas. La capacidad del organismo para regular sus procesos químicos y derivar de éstos energía depende de la naturaleza de las moléculas proteicas que facilitan estas reacciones, como lo veremos en el Capítulo 3. La capacidad contráctil del músculo depende de la presencia de proteínas contráctiles específicas dentro de estas células. Muchos de los mensajeros químicos del organismo, hormonas tales como la insulina, son de naturaleza proteica. Muchas enfermedades resultan de la presencia de proteínas extrañas que penetran en el organismo como componentes de las bacterias o de los virus, los cuales a su vez son combatidos por proteínas específicas que conocemos como anticuerpos. El color rojo de la sangre es producido por una proteína, la hemoglobina, que posee la función de llevar oxígeno de los pulmones a los tejidos. Esta enumeración parcial da apenas una idea de la enorme variedad de funciones que tienen a su cargo las proteínas.

Aunque una molécula proteica está compuesta de millares de átomos, la estructura básica de la molécula es sobremanera simple. Así como una gran molécula puede constituirse por el enlace de varios átomos de carbono, una molécula proteica se forma de la unión de un gran número de subunidades moleculares semejantes. Las grandes moléculas formadas por subunidades que se repiten muchas veces se denominan *polímeros* (del griego, muchas partes). La subunidad de la arquitectura proteica es el *aminoácido*; las proteínas son polímeros de aminoácidos. Todos los aminoácidos poseen una propiedad estructural común, a saber, tanto un grupo amino, $-NH_2$, como un grupo carboxilo (ácido),

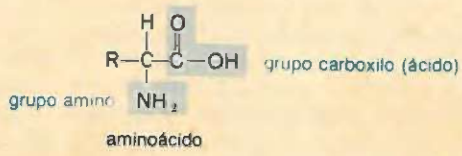


FIGURA 1-15
Estructura general de los aminoácidos. El resto de la molécula, simbolizado por R, es lo que distingue un aninoácido de otro.

–COOH, adheridos al carbono terminal de la molécula, tal como se observa en la Figura 1-15. El resto de la molécula, representado por R, puede tener cierto número de formas moleculares diferentes, y se le denomina por lo regular, cadena lateral del aminoácido. Se conocen aproximadamente 20 aminoácidos diferentes, es decir, existen en las proteínas 20 grupos R diferentes, sin que esto signifique que los 20 aminoácidos necesariamente estén presentes en una proteína determinada. La Figura 1-16 presenta unos cuantos ejemplos de cadenas laterales de aminoácidos. Algunas de las cadenas laterales son neutras, otras son polares, y otras poseen grupos ionizados, y tienen por consiguiente, una carga eléctrica negativa o positiva. Estos grupos cargados eléctricamente desempeñan un papel importante en el funcionamiento de la molécula proteica.

Las moléculas proteicas se forman mediante el enlace de un grupo amino de un aminoácido con el grupo carboxilo de otro aminoácido, a través de un enlace conocido como *enlace peptídico*. Durante el proceso se forma una molécula de agua (Figura 1-17). Obsérvese que la molécula que resulta del enlace de dos aminoácidos posee un grupo carboxilo en uno de los extremos, y un grupo amino en el otro. Cada uno de estos grupos puede formar enlaces peptídicos ulteriores con otros aminoácidos, alargando así indefinidamente la cadena de aminoácidos. Los enlaces peptídicos que se forman entre los grupos amino y carboxilo constituyen la espina dorsal de una proteína, y los grupos R de los aminoácidos conforman las cadenas laterales.

La estructura primaria de una molécula proteica es pues simplemente una cadena de aminoácidos unidos por medio de enlaces peptídicos. ¿Cómo pueden las proteínas llevar a cabo las múltiples funciones de un organismo, si su estructura molecular se presenta como repetitiva? Para empezar, la secuencia de aminoácidos, en una proteína, no es una secuencia de unidades moleculares idénticas. Hay 20 aminoácidos diferentes y, por lo tanto, 20 posibles cadenas laterales diferentes en el eje proteico. Si consideramos una molécula proteica muy pequeña, de sólo tres aminoácidos, y suponemos que únicamente pueden estar presentes en esta proteína dos aminoácidos diferentes, A y B, es posible entonces construir ocho moléculas proteicas diferentes que contengan la secuencia de aminoácidos de la Figura 1-18. Uno de los dos aminoácidos A o B puede ocupar la primera, segunda, y

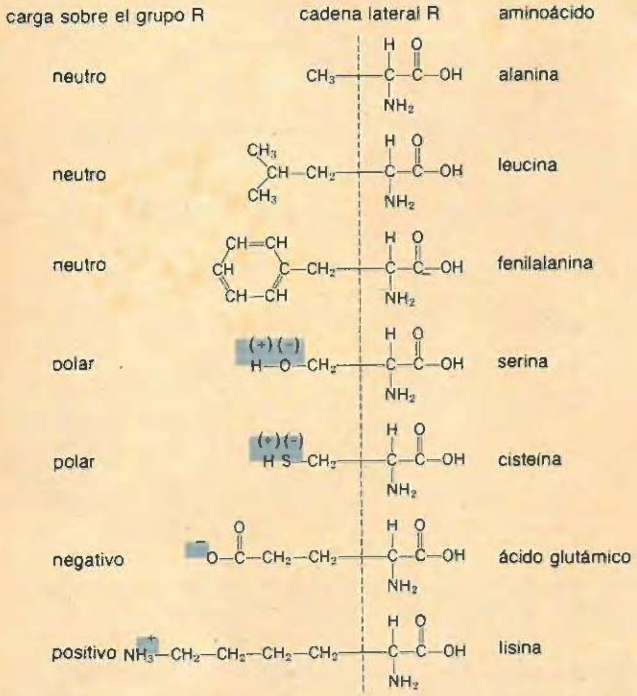


FIGURA 1-16

Algunos tipos de cadenas laterales presentes en los aminoácidos.

tercera posiciones; existe, por lo tanto, la posibilidad de formar $2 \times 2 \times 2 = 8$ moléculas diferentes. Si avanzamos un paso más y permitimos que uno cualquiera de los 20 aminoácidos diferentes ocupe cualquiera de las tres posiciones en esta proteína simple, el número posible de moléculas con sólo tres aminoácidos se convierte en $20 \times 20 \times 20 = 8.000$. Si consideramos cadenas proteicas que posean seis aminoácidos, encontramos que $20^6 = 64.000.000$ es el número de moléculas proteicas que pueden formarse de los 20 aminoácidos, pero este número es infinitesimal si consideramos que, con muy pocas excepciones, aún la proteína más pequeña que se encuentra en el cuerpo contiene una secuencia aproximada de 50 aminoácidos. El número de las diferentes proteínas, con cadenas de 50 aminoácidos básicos, y construcción de 20 estructuras de aminoácidos es, por consiguiente, 20^{50}, o sea, un 1 seguido de 65 ceros. Pero aún 50 aminoácidos conforman una proteína muy pequeña. La hemoglobina, que es la proteína que se encuentra en los glóbulos rojos, posee 574 aminoácidos, y la miosina, una de las proteínas contráctiles del músculo, posee más de 4.500 aminoácidos. Por consiguiente, partiendo de 20 aminoácidos puede construirse una variedad casi ilimitada de moléculas proteicas, mediante la simple agrupación y alternación del número total de aminoácidos, lo cual cambia las propiedades físicas y químicas de la molécula. Todo esto alcanza a significar que es posible construir estructuras proteicas propias para cualquier función particular del cuerpo. Posteriormente veremos ejemplos acerca de la forma en que el simple cambio de un aminoácido en una secuencia de varios centenares puede alterar completamente la función de una molécula proteica.

Cuando decimos que estamos en capacidad de construir una molécula proteica que se "adapte" casi a cualquier función determinada, afirmamos algo que puede tomarse casi al pie de la letra, ya que muchas reacciones proteicas incluyen la adaptación geométrica conjunta de las formas de dos moléculas, muy por el estilo de las piezas de un rompecabezas. Hasta aquí hemos considerado solamente la estructura *primaria* de las proteínas, esto es, la secuencia de aminoácidos de la cadena proteica. Dada la posibilidad de rotar sobre cualquiera de sus enlaces químicos, la molécula proteica no es como una varilla rígida, sino más bien como una cuerda flexible que se acomoda a múltiples configuraciones. Los enlaces de átomos de oxígeno y nitrógeno adyacentes a los enlaces peptídicos que unen los aminoácidos, son polares, siendo el oxígeno ligeramente negativo, y el hidrógeno adherido al nitrógeno del grupo amino, ligeramente positivo. La atracción eléctrica entre estos grupos polares de diferentes partes de la molécula tiende a mantener unida la molécula. Dado que los enlaces peptídicos se encuentran regularmente espaciados a lo largo del eje proteico, se presenta a lo largo de la cadena proteica un repetitivo patrón ordinario de atracción que produce la configuración en espiral, conocida como *hélice* α (Figura 1-19).

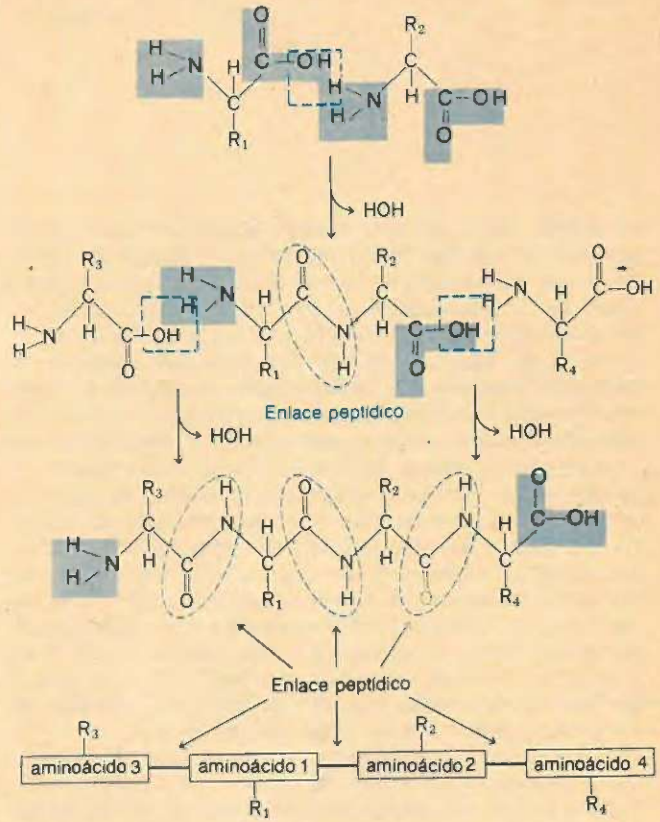


FIGURA 1-17

Las proteínas están compuestas de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos; estos enlaces se forman entre grupo carboxilo de un aminoácido y el grupo amino de otro.

Además de las interacciones eléctricas entre los enlaces peptídicos, muchas de las cadenas laterales de los aminoácidos poseen grupos eléctricamente cargados que interactúan con otros grupos así mismo cargados de la molécula, provocando así esta condición cierta distorsión del aspecto helicoidal regular que presenta la hélice α. En esta forma, parte de una molécula proteica puede tener la configuración de la hélice α, y parte, la forma de una espiral irregular. La hélice α puede dar lugar a espirales más largas debido a las reacciones mutuas que se producen entre las cadenas laterales de los aminoácidos. Además de las interacciones eléctricas que influyen en la forma de la molécula proteica, pueden formarse igualmente verdaderos enlaces químicos entre las cadenas

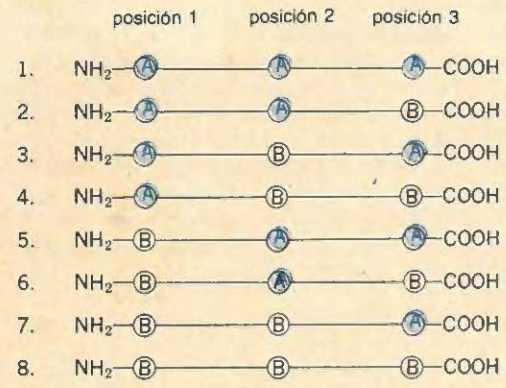


FIGURA 1-18
Ocho moléculas proteicas diferentes, compuestas de tres aminoácidos enlazados pueden formarse de dos aminoácidos diferentes A y B.

laterales de ciertos aminoácidos. El aminoácido cisteína, que posee un átomo de azufre, es capaz de establecer un enlace químico con otra molécula de cisteína, dando lugar a un enlace disulfuro entre dos aminoácidos de cisteína. Estos enlaces pueden formarse entre moléculas ampliamente separadas de cisteína, dentro de la cadena proteica, manteniendo así, en íntima cercanía mutua, segmentos de la molécula que distan entre sí. La Figura 1-20 ilustra algunos de los numerosos patrones tridimensionales que pueden formar las moléculas proteicas.

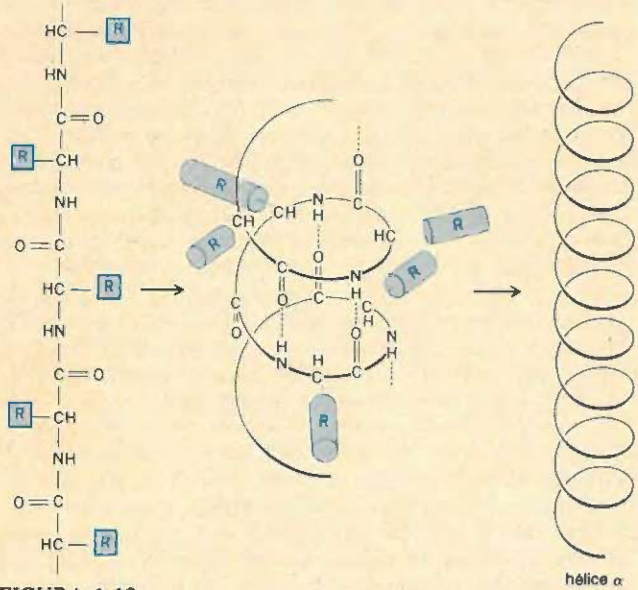


FIGURA 1-19
La configuración de las proteínas en hélice α resulta de la atracción eléctrica entre los segmentos polares $-\overset{H}{\underset{|}{N}}-$ y $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ de los enlaces peptídicos que se presentan a intervalos regulares a lo largo de la cadena proteica.

Esta descripción de las propiedades generales de la estructura proteica se basa en multitud de investigaciones realizadas sobre muchas proteínas diferentes. Es relativamente muy poco lo que en realidad sabemos acerca de la estructura específica de la mayoría de las moléculas proteicas presentes en el cuerpo, y sólo unas pocas han sido objeto de análisis minucioso. Los problemas que implica la determinación de la estructura de una molécula específica de proteína son enormes. En 1958, Frederick Sanger fue galardonado con el premio Nobel en química por haber logrado determinar la secuencia de aminoácidos en la proteína insulina, después de muchos años de cuidadosos análisis químicos. La insulina, $C_{257}H_{380}N_{64}O_{76}S_6$, que es una proteína muy pequeña, de sólo 51 aminoácidos, contiene 17 de los 20 conocidos, y está compuesta de 783 átomos. A partir del trabajo de Sanger, se han estudiado detalladamente muchas otras proteínas; sin embargo, no conocemos todavía la estructura completa sino de unas pocas moléculas proteicas. En algunos casos conocemos la forma tridimensional de la molécula sin conocer su secuencia de aminoácidos, mientras en otros conocemos la secuencia y no la forma. Para el químico, la determinación de la forma de la molécula y de su secuencia de aminoácidos constituye dos operaciones diferentes. Para la célula, sin embargo, no parecen requerirse los dos conjuntos de información relacionados con la forma y la secuencia, pues una vez que se ha construido la secuencia de aminoácidos, se produce automáticamente, en la mayoría de los casos, la forma de la molécula, dada la distribución de las cargas eléctricas a lo largo de la cadena proteica.

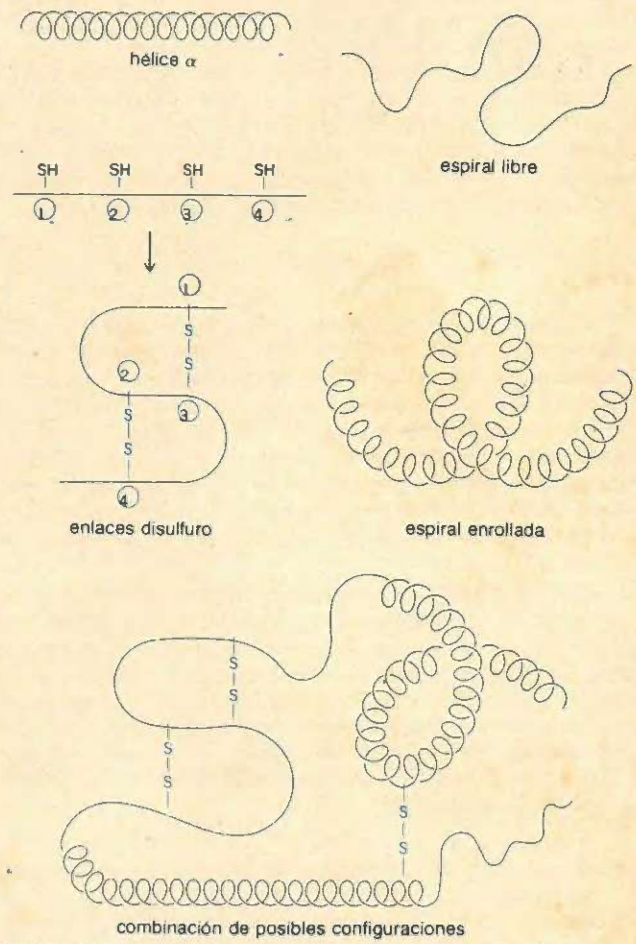


FIGURA 1-20
Algunas configuraciones tridimensionales posibles de las moléculas proteicas.

La síntesis de una molécula proteica en el tubo de ensayo es una tarea en extremo difícil; sin embargo, esta labor la puede realizar la célula viva en pocos segundos. Para sintetizar una proteína, la célula debe poseer información acerca de la secuencia de aminoácidos que deben componer la molé-

cula proteica. Debe tener, por consiguiente, un mecanismo que transcriba esta información desde la programación hasta el producto final, de tal manera que cada aminoácido se coloque en la secuencia apropiada para formar una proteína específica. La forma en que las células sintetizan las proteínas será tema del Capítulo 4. Desde el año de 1963, varios laboratorios de China, Alemania y Estados Unidos han dado información acerca de la síntesis química de la insulina "in vitro". Dada la complejidad máxima del producto, tal logro representa uno de los triunfos más importantes en la historia de la química.

Lípidos El viejo refrán de que el agua y el aceite no se mezclan nos ayuda a definir la clase de moléculas orgánicas que conocemos con el nombre de *lípidos* (del griego *lipos* que significa grasa). Un lípido se define como una molécula relativamente insoluble en el agua, pero soluble en solventes orgánicos tales como la acetona, el cloroformo, el éter o el benceno. Los miembros de esta categoría química poseen propiedades físicas comunes, más bien que estructuras moleculares similares. Las grasas pertenecen a esta clase, y los términos grasa y lípido se intercambian a menudo ya que la mayoría de los lípidos del cuerpo son grasas. En rigor, sin embargo, las grasas constituyen sólo una de las varias subclases de moléculas que conforman los lípidos.

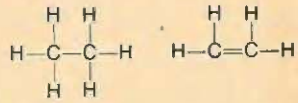
Las moléculas de los lípidos contienen muy pocos grupos polares o iónicos, lo cual explica su insolubilidad en el agua. Los lípidos están compuestos ampliamente de hidrógeno y carbono. Los lípidos más simples son los hidrocarburos, por ejemplo, el $_n$-octano que describimos a continuación y que está constituido únicamente por estos dos elementos:

$$CH_3—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_2—CH_3$$

Los aceites y la gasolina son mezclas de hidrocarburos; las cadenas largas de hidrocarburos conforman los aceites más viscosos, y las cadenas cortas se encuentran en la gasolina que es más volátil. (La vida vegetal prehistórica que ha permanecido enterrada por millones de años, es la fuente de aceite crudo, del cual se refinan los productos derivados del petróleo. Estos hidrocarburos se derivan de toda clase de moléculas biológicas orgánicas, pero sólo unos cuantos hidrocarburos más sencillos se encuentran en los organismos vivos.)

Los lípidos que se encuentran en el organismo pueden dividirse en tres subclases, en función de sus estructuras químicas: las *grasas neutras*, los *fosfolípidos* y los *esteroides*. Las tres subclases poseen la propiedad común de que sus moléculas son relativamente insolubles porque no se disuelven en el agua pero sí en solventes orgánicos. Tomados en conjunto, los lípidos constituyen el 15 por ciento del peso corporal total, y aproximadamente el 40 por ciento de la materia orgánica del cuerpo.

Grasas neutras Las grasas neutras constituyen la mayor parte de los lípidos que se encuentran en el cuerpo y son estas moléculas las que solemos mencionar simplemente como grasa. El componente básico de la molécula en las grasas neutras es una cadena recta de hidrocarburos que posee un grupo carboxilo hacia uno de sus extremos, el cual se denomina *ácido graso* (Figura 1-21). Los ácidos grasos más comunes en el cuerpo son los que están compuestos de dieciséis y dieciocho carbonos, aunque los hay también de composición superior o inferior a las cifras mencionadas. Dado que los ácidos grasos se sintetizan en el cuerpo mediante el enlace de dos fragmentos de carbono, la mayoría de los ácidos grasos posee un número par de átomos de carbono. Otra variable es la presencia o ausencia de dobles enlaces. Recuérdese que un átomo de carbono tiene la capacidad de formar cuatro enlaces químicos con otros átomos, y que a veces dos átomos de carbono se encuentran unidos mediante dos enlaces en lugar de uno.



Cuando una molécula de un ácido graso posee un doble enlace, se dice que se halla *no-saturada*. Los átomos de carbono unidos por el doble enlace no pueden asociarse con tantos átomos de hidrógeno cuantos átomos de carbono presentan enlaces simples, y por consiguiente, estos átomos no se saturan de hidrógeno. Si hay más de un doble enlace, se dice que el ácido graso es *poli-no-saturado* (Figura 1-21). Las grasas animales poseen generalmente una proporción muy alta de ácidos grasos saturados, mientras las grasas vegetales contienen una mayor cantidad de ácidos grasos múltiples no-saturados. Existe cierta evidencia de que los depósitos grasos de los vasos sanguíneos que pueden bloquear el flujo de la sangre se forman más fácilmente cuando la dieta contiene una gran proporción de ácidos grasos saturados; ésta es la razón por la cual tanto se insiste en la proporción de las grasas poli-no-saturadas en la ensalada y aceites de cocina.

Además de los ácidos grasos, las moléculas de grasas neutras contienen una molécula de tres carbonos, el *glicerol*, a la cual adhieren los ácidos grasos. Aunque presente en la molécula de grasa neutra, el glicerol no es en sí mismo un lípido ya que, por tener tres grupos hidroxilo, –OH, se disuelve fácilmente en agua. Una molécula de grasa neutra consta, por consiguiente, de tres cadenas de ácidos grasos enlazadas, por medio de su grupo carboxilo, a los tres grupos hidroxilo del glicerol (Figura 1-22), y se la denomina frecuentemente *triglicérido* por razón de los tres ácidos grasos adheridos a la estructura básica de la molécula del glicerol. Dado que los tres ácidos grasos no son necesariamente idénticos, puede formarse cierta variedad de grasas neutras con diferentes cadenas de ácidos grasos y diversos grados de saturación.

La mayoría de las personas que comen mucho tienden a engordarse. Si el cuerpo recibe más alimento del que puede utilizar para desarrollar sus funciones normales, convierte el exceso de nutrientes en moléculas de grasa neutra, en lugar de desechar el material no utilizado. Se puede reducir la cantidad de grasa del cuerpo sometiéndose a una dieta y reduciendo el consumo de alimentos. Si el cuerpo recibe menos alimento del que necesita para desarrollar sus funciones, emplea entonces sus reservas de grasa, las cuales al desintegrarse pueden liberar su energía potencial. Una de las principales funciones constituye pues a la grasa neutra en depósito de reserva de energía potencial.

Además de almacenar energía, los depósitos de grasa del cuerpo desarrollan otras funciones. Las capas de grasa que hay debajo de la superficie cutánea suministran aislamiento térmico que protege el organismo contra el frío; el máximo

$$CH_3—CH_2—CH_2—(CH_2)_{12}—CH_2—CH_2—COOH$$

ácido graso saturado

$$CH_3—(CH_2)_3—CH_2—CH=CH—CH_2—CH=CH—CH_2—(CH_2)_5—CH_2—COOH$$

ácido graso poli-no-saturado

FIGURA 1-21
Estructura de hidrocarburo de ácidos grasos saturados y poli-no-saturados.

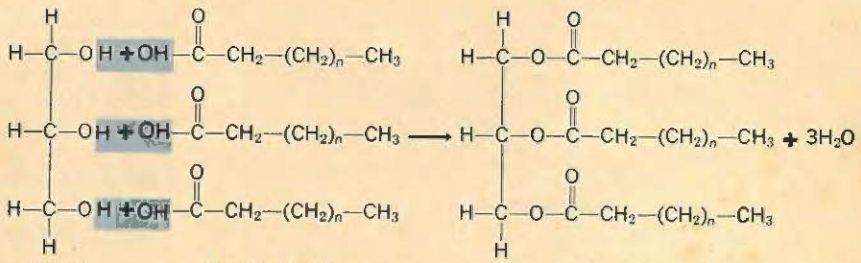


FIGURA 1-22
La grasa neutra (triglicérido) consta de tres ácidos grasos adheridos a los tres grupos hidroxilo del glicerol.

ejemplo lo constituye la grasa de la ballena. En la especie humana, la mujer posee un revestimiento subcutáneo de grasa mayor que el del hombre, lo cual le da su aspecto curvilíneo.

Fosfolípidos Los fosfolípidos son estructuralmente semejantes a las grasas neutras puesto que se componen por lo general de glicerol y ácidos grasos, pero de éstos contienen solamente dos, hallándose ligado el tercer grupo hidroxilo del glicerol a un grupo fosfato (Figura 1-23). Además, un grupo pequeño que posee nitrógeno se encuentra generalmente adherido al fosfato, y por lo común ambos están ionizados; a diferencia pues de las grasas neutras, partes de esta molécula están eléctricamente cargadas. En algunos fosfolípidos, las moléculas distintas del glicerol proporcionan a las dos cadenas de ácidos grasos y al fosfato el sitio de adhesión. A pesar de esta parte polar de la molécula, los fosfolípidos no son muy solubles en agua debido a las cadenas largas de hidrocarburos de sus ácidos grasos.

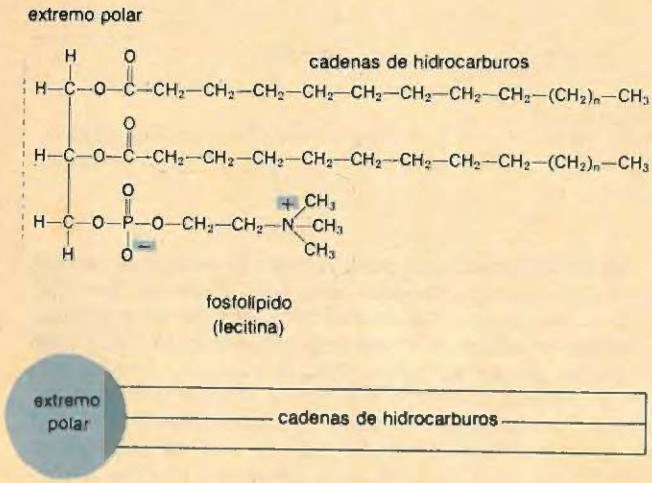


FIGURA 1-23
Estructura polar de las moléculas de fosfolípido.

La parte cargada de un fosfolípido se halla hacia el extremo de la molécula que contiene glicerol, tal como se observa en la Figura 1-23. Este extremo de la molécula se asocia con las moléculas polares de agua, y las cadenas neutras de hidrocarburos se asocian con otros lípidos. Debido a esta división entre las partes neutra y cargada de la molécula, los fosfolípidos tienden a orientarse hacia las interfases agua-lípido, tal como se observa en la Figura 1-24.

Las funciones de los fosfolípidos en el cuerpo se relacionan con esta propiedad. Los fosfolípidos forman uno de los principales componentes de las membranas celulares, y es la parte de los hidrocarburos la que le permite a la membrana actuar como barrera entre dos compartimientos hídricos, mientras la parte cargada es la que suministra la orientación estructural al fosfolípido del interior de la membrana. En el Capítulo 2 hablaremos más ampliamente de la función de los fosfolípidos en la membrana celular.

Esteroides La tercera categoría de lípidos, los esteroides (del griego, sólido), difiere estructuralmente de las otras dos. La estructura básica de todas las moléculas de los esteroides está integrada por cuatro anillos de átomos de carbono conectados entre sí (Figura 1-25). Unos pocos grupos polares se encuentran adheridos a los anillos del esteroide, condición que los hace insolubles en agua, y los diferencia como lípidos.

Los esteroides comprenden moléculas tales como la del colesterol, componente estructural de las membranas celulares, y muchas de las hormonas del cuerpo, tales como las sexuales masculinas y femeninas, testosterona y estrógeno (Figura 1-25).

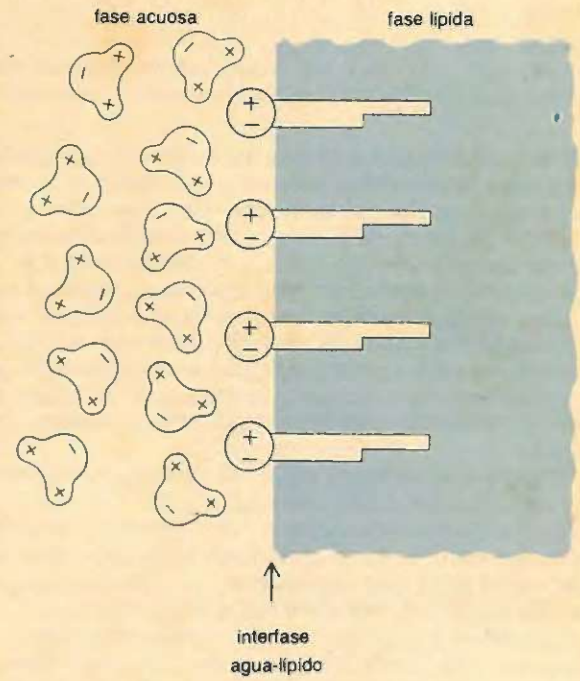


FIGURA 1-24
Orientación de las moléculas de fosfolípido sobre el límite entre una fase agua y lípido.

Carbohidratos Aunque sólo constituyen el 1 por ciento del peso corporal total, los carbohidratos desempeñan un papel

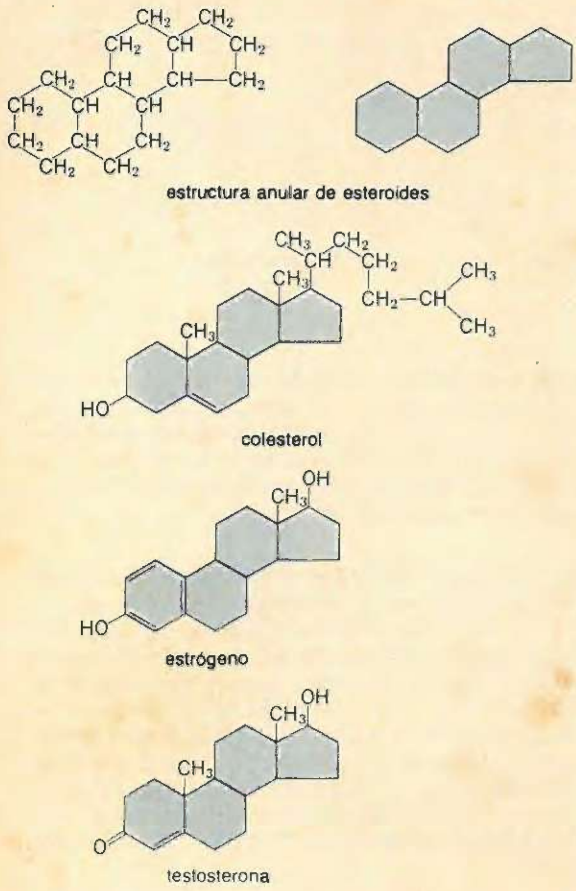


FIGURA 1-25
Estructura anular del carbono de diversos esteroides; se incluyen las hormonas sexuales femenina y masculina, estrógeno y testosterona.

central en los procesos químicos del cuerpo. Es la degradación química de las moléculas de los carbohidratos en bióxido de carbono y agua la que suministra la energía química que utilizan las células. Aunque los carbohidratos no constituyen la única fuente de energía química (ya hemos visto que los lípidos pueden utilizarse con este propósito, y veremos que aún las proteínas pueden ser fuente de energía química), ellos permanecen como la fuente más inmediatamente disponible de energía química, y muchas células los utilizan prefiriéndolos a otros tipos de moléculas. Algunos tejidos, como los del cerebro, cuentan con los carbohidratos como única fuente de energía.

El término carbohidrato se deriva de la fórmula general para la mayoría de estas moléculas, $C_n(H_2O)_n$, donde n es cualquier número entero. Como lo indica la fórmula, para cada átomo de carbono de la molécula existe el equivalente de una molécula de agua. Por consiguiente, los carbohidratos son cadenas de carbono hidratadas (que contienen agua).

Los carbohidratos más simples son los azúcares, y el azúcar más importante del cuerpo es la *glucosa*, llamada comúnmente azúcar sanguíneo (Figura 1-26). La glucosa es un azúcar de seis carbonos, cuya fórmula, $C_6H_{12}O_6$, coincide con la fórmula general de los carbohidratos, $C_6(H_2O)_6$. Por poseer numerosos grupos –OH, los azúcares son perfectamente solubles en agua. La estructura de una molécula de azúcar puede representarse de dos maneras, como aparece en la Figura 1-26; la primera es la representación convencional de las moléculas orgánicas, pero la segunda da una mejor idea de la estructura tridimensional de la glucosa. Cinco átomos de carbono están enlazados con un átomo de oxígeno formando un anillo que se encuentra esencialmente en el mismo plano, con el hidrógeno y los grupos hidroxilo por encima y por debajo de él. Si uno de los grupos hidroxilo ubicados por debajo del anillo se desplaza a una posición superior al anillo, tal como se observa en la Figura 1-27, resulta un azúcar diferente. La mayoría de los azúcares del cuerpo posee cinco o seis átomos de carbono.

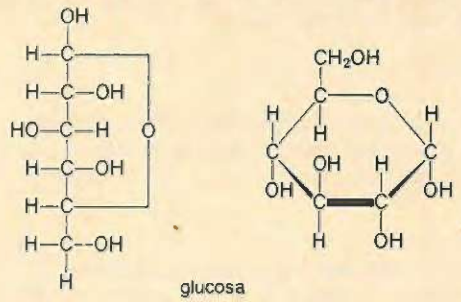


FIGURA 1-26
Dos diagramas de la estructura del carbohidrato glucosa.

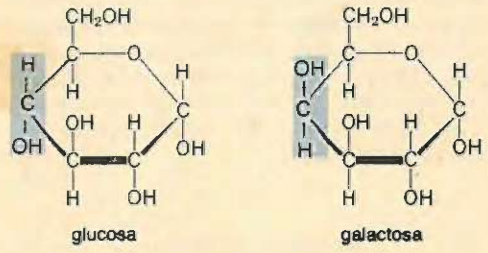


FIGURA 1-27
La diferencia entre los azúcares glucosa y galactosa depende de la posición que ocupa el grupo hidroxilo sobre el cuarto átomo de carbono.

Mediante el enlace de cierto número de azúcares, pueden formarse moléculas mayores de carbohidratos, en la misma forma en que se unen los aminoácidos para formar proteínas. El azúcar de cocina, sucrosa o sacarosa (Figura 1-28), está compuesto de dos azúcares, glucosa y fructosa, unidos mediante un enlace químico que se forma al quitarles a estos dos azúcares una molécula de agua. Una molécula que contiene dos azúcares lleva el nombre de *disacárido* (del griego *saccaron*, azúcar). Cuando están enlazados muchos azúcares, la molécula formada se denomina *polisacárido*.

Los polisacáridos más importantes en los organismos vivos son el almidón, el glicógeno, y la celulosa, los cuales se componen de millares de unidades repetidas del monosacárido glucosa. La diferencia entre estas tres estructuras depende sólo de la forma en que se juntan las unidades de glucosa. La celulosa es un polisacárido estructural que se encuentra en las plantas, en las cuales forma las paredes rígidas de las células vegetales, y es el principal componente de la madera. La celulosa se compone de cadenas rectas de unidades de glucosa que se juntan por sus extremos para formar fibras largas. El hombre no puede utilizar la celulosa de los vegetales de que se alimenta porque su tracto intestinal no puede degradar estas moléculas gigantescas en unidades individuales de glucosa, capaces de ser aprovechadas por el

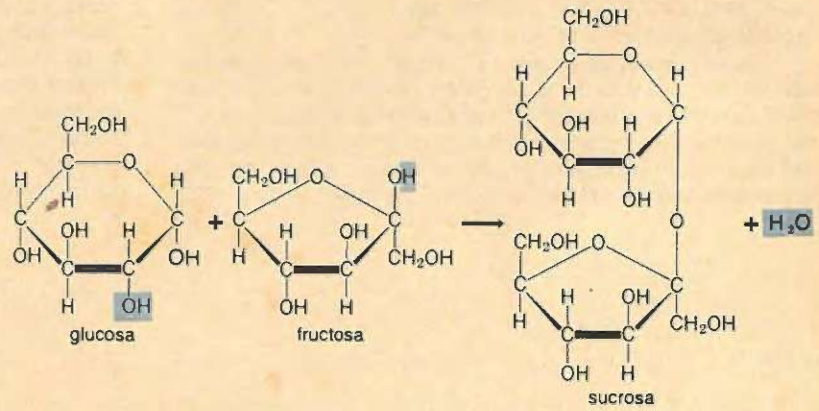


FIGURA 1-28
La sucrosa (azúcar de cocina) es un disacárido; está formada por el enlace de dos monosacáridos: glucosa y fructosa.

cuerpo; pero el almidón que también es de origen vegetal, es fácilmente digerido por el hombre. El glicógeno es de origen animal y se lo denomina comúnmente almidón animal. Mediante la combinación de un gran número de unidades de glucosa en el polisacárido glicógeno, el cuerpo puede almacenar cantidades limitadas de carbohidratos, los cuales pueden ser aprovechados cuando se requiere un incremento repentino en la producción energética. Las plantas pueden almacenar carbohidratos en calidad de almidón en cantidades mucho mayores de la que logran los animales en calidad de glicógeno. Las plantas atesoran la energía química primordialmente en forma de almidón, mientras los animales la conservan en forma de grasa neutra. A diferencia de la celulosa, el glicógeno y el almidón están compuestos de cadenas ramificadas de glucosa (Figura 1-29).

Intermediarios Dentro de una célula, las moléculas de carbohidrato, lípido y proteína están sujetas continuamente a reacciones químicas que degradan estas estructuras en unidades moleculares más pequeñas, de las cuales se forman simultáneamente nuevas moléculas. Estas reacciones químicas que se efectúan en el interior de la célula se denominan, en forma colectiva, *metabolismo* (del griego, cambio). En el metabolismo celular se sintetizan moléculas especiales que realizan funciones específicas en el interior de la célula, mientras otras moléculas se degradan a fin de liberar la energía potencial almacenada en sus enlaces químicos. Los carbohidratos, lípidos y proteínas se encuentran igualmente en uno u otro extremo de la cadena de las reacciones químicas. Los *intermediarios* representan los muchos tipos de moléculas que se forman durante la síntesis y degradación de las moléculas del cuerpo. Como intermediarias entre las materias primas y los productos terminados del cuerpo, tales moléculas no tienen a menudo, en la célula, función distinta de la de servir de enlace en la cadena de reacciones químicas que conduce al producto final. Los intermediarios no poseen propiedades químicas o físicas en común, ya que comprenden todas las estructuras moleculares intermedias derivadas de los carbohidratos, lípidos y, proteínas. Deberemos explicar algunos intermediarios en el Capítulo 3, al tratar de las reacciones metabólicas que suministran energía a la célula.

Acidos nucleicos Aunque, dentro de su clase, los ácidos nucleicos contribuyen muy poco al peso del organismo, constituyen, sin embargo, las moléculas mayores y más especializadas del cuerpo. Son los ácidos nucleicos los que determinan si un individuo ha de ser hombre o ratón, o si una célula ha de ser muscular o hepática. Estas son las moléculas que

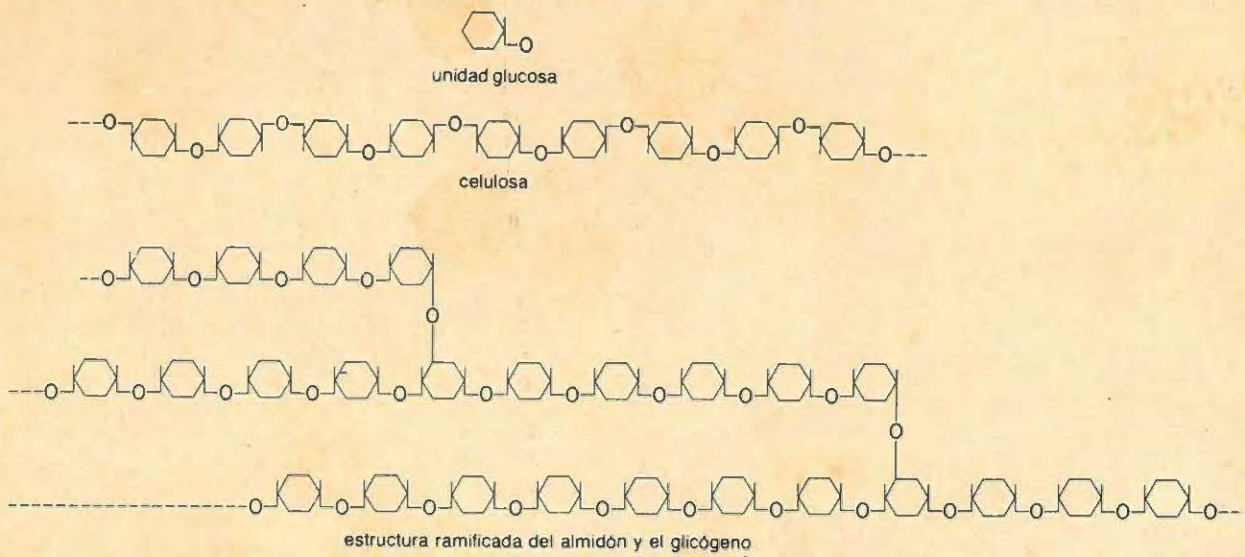


FIGURA 1-29
Los polisacáridos celulosa, almidón y glicógeno constan de numerosas moléculas de glucosa unidas mutuamente para formar cadenas rectas y ramificadas.

contienen la información genética que suministra los planos para la construcción de un organismo.

Los ácidos nucleicos son de dos tipos: *ácido desoxirribonucleico* (DNA) y *ácido ribonucleico* (RNA). La molécula del DNA posee la información genética primaria codificada dentro de su estructura molecular; las moléculas del RNA funcionan principalmente en la transcripción de la información contenida en la molécula del DNA en una forma que pueda ser utilizada por la célula para construir estructuras específicas que desempeñen funciones igualmente específicas. La forma de estas moléculas está tan íntimamente relacionada con su función dentro de la célula que nos vemos en la necesidad de dejar la exposición acerca de la estructura del ácido nucleico para el Capítulo 4, donde consideraremos cómo se transmite la información de una a otra célula, y cómo se la descifra y utiliza para orientar la formación de las estructuras celulares.

Estructura general de la célula
Flujo masivo y difusión
Flujo masivo/Difusión

Permeabilidad de la membrana
Difusión a través de las membranas celulares/Estructura molecular y permeabilidad

Sistemas de transporte intervenidos
Propiedades que distinguen el transporte intervenido, de la difusión/*Especificidad/Saturación/Competencia* La hipótesis de los transportadores /Difusión facilitada/Transporte activo/Pinocitosis y fagocitosis

Osmosis

Estructura de la membrana
Uniones de la membrana

2

Movimiento de las moléculas a través de las membranas celulares

Con el desarrollo del microscopio en el siglo XVII, se reveló por primera vez la existencia de organismos vivos tan pequeños que no podían percibirse a simple vista. Robert Hooke, (1635-1703) introdujo el microscopio eñ Inglaterra, y el 13 de abril de 1663 demostró ante la Sociedad Real de Londres los alcances notables de dicho instrumento. Entre sus demostraciones, colocó en el microscopio una lámina de corcho (tejido vegetal), y describió sus observaciones de la manera siguiente: "El microscopio nos informa que la sustancia del corcho se encuentra llena de aire, y que el aire está perfectamente encerrado en cajitas o células diferentes unas de otras". A partir de esta descripción de Hooke, se introdujo el término célula en la literatura biológica. Hooke calculó que debían existir más de mil millones de tales cajitas por pulgada cúbica de tejido de corcho, pero no llegó a darse cuenta de que tales recintos llenos de aire habían estado alguna vez ocupados por una célula viva. Todo lo que quedaba era la rígida pared celular exterior de la celulosa que había rodeado la célula viva de una planta.

El examen cuidadoso de muchos órganos y tejidos diferentes ha revelado que todos los seres vivos están compuestos de compartimientos microscópicos o células. Los organismos unicelulares cumplen todas sus funciones vitales dentro de los confines de una sola célula. En el hombre, el funcionamiento total del cuerpo comprende las interacciones de una cantidad de células que se estima en 40 billones, cada

una de las cuales posee vida propia. El común denominador de todos los sistemas vivos, la unidad funcional de la vida, es la célula.

Estructura general de la célula

En un principio, los biólogos dieron el nombre de protoplasma al material que se encuentra dentro de una célula, y estudiaron sus propiedades como si fuera una sustancia que poseyera propiedades específicas propias, y dentro de la cual residiera aquella calidad inigualable de la vida. Se consideró que el protoplasma era un mezcla coloidal granular, de aspecto de gel, formada por compuestos químicos que realizaban todas las transformaciones asociadas con los procesos vitales. Con el desarrollo de las técnicas que permiten examinar porciones cada vez más pequeñas de la célula, desapareció lentamente el concepto según el cual la célula era como una matriz protoplásmica semihomogénea, de aspecto como de caldo espeso contenido dentro de una bolsa; dicho cambio de concepto se produjo al evidenciarse la diversidad de estructuras y funciones dentro de una sola célula. El interior de la célula, lejos de ser un medio semiuniforme, está dividido estructuralmente en cierto número de compartimientos conocidos como *organelos celulares*, los cuales tienen composiciones químicas diferentes y realizan funciones específicas. Las interacciones combinadas de estos organelos dentro de la célula contribuyen a la condición total que denominamos vida.

Si se examina una célula viva mediante el microscopio, pueden apreciarse numerosos gránulos y partículas que flotan en su interior, algunas de las cuales parecen ser estructuras filamentosas alargadas (Figura 2-1). La mayor estructura visible es el núcleo, el cual ocupa una posición central. La

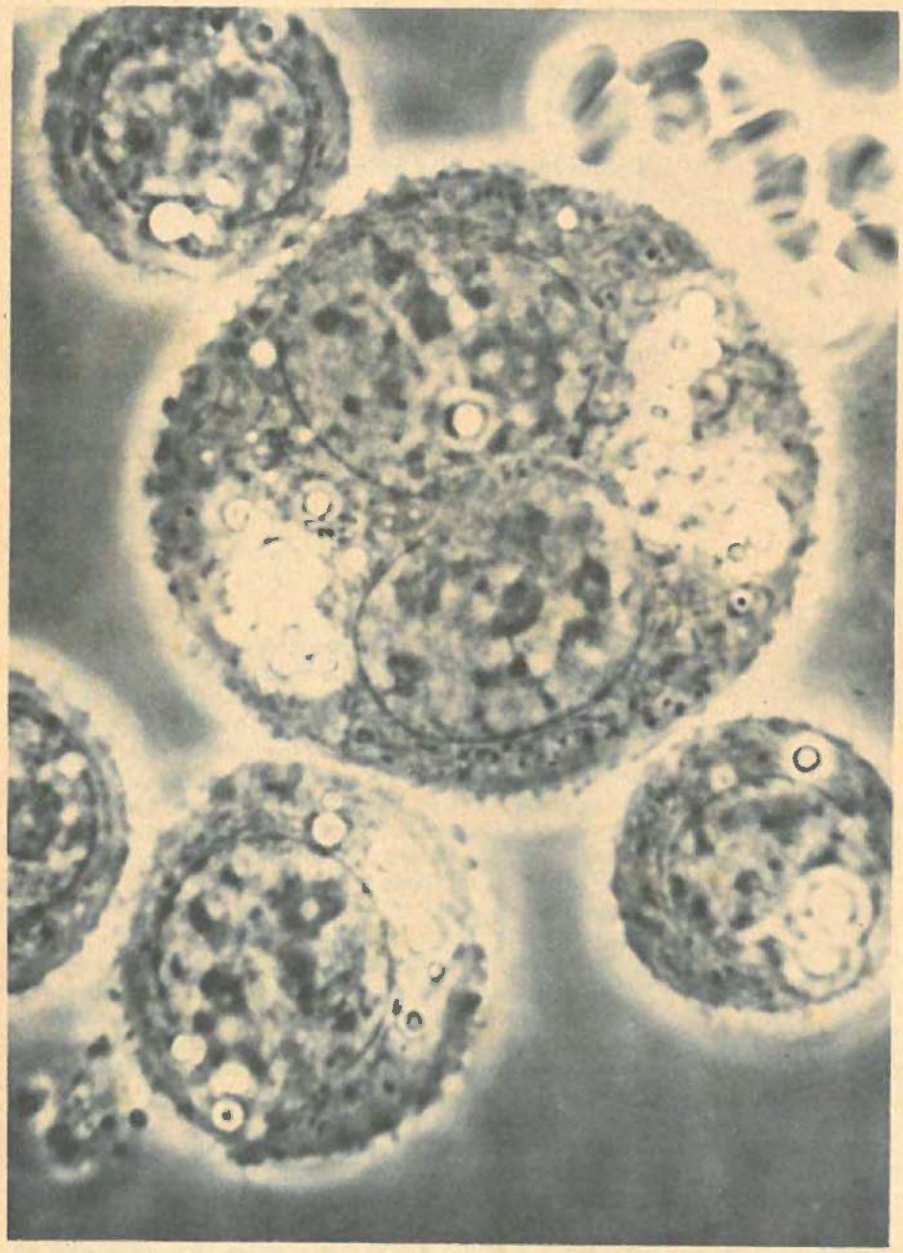


FIGURA 2-1
Células vivas tal como aparecen en un microscopio de contraste de fase.

mayoría de los organelos granulares de la célula se encuentran fuera del núcleo, en el área denominada *citoplasma*. Cuando, durante varios minutos, se observa de cerca una célula viva, puede notarse que los organelos que hay dentro del citoplasma se mueven lentamente, lo cual indica que el medio intracelular es líquido. Dicho medio está compuesto principalmente de agua, la cual constituye aproximadamente el 80 por ciento del peso de la célula. Además del agua intracelular, todas las células están rodeadas de un medio acuoso extracelular. Esta abundancia de agua que es altamente transparente a la luz, hace que la célula sea casi invisible cuando se la observa mediante un microscopio de luz ordinario, y han de utilizarse por lo tanto muchos dispositivos para hacer más visible la estructura celular. La fotografía de la Figura 2-1 se tomó como un microscopio especial de contraste de fase, el cual se vale de las diferencias de velocidad de la luz cuando ésta pasa a través de materiales de composición o espesor ligeramente diferentes, para producir una imagen de la célula. Los colorantes que se aplican comúnmente a la célula se combinan con las moléculas que componen los elementos estructurales de la célula, dándoles color y haciéndolos visibles al microscopio de luz ordinario.

Aún valiéndose de microscopios especiales y técnicas refinadas de coloración, con el microscopio de luz sólo puede verse una parte de la estructura celular. Se requiere una amplificación considerable para que el ojo tenga acceso a estas estructuras. El objeto más pequeño que el ojo, por sí mismo, puede apreciar (resolución óptica) es aproximadamente de 0,1 mm (0,0039 pulgadas) de diámetro. El microscopio de luz puede amplificar un objeto aproximadamente 2.000 veces, de tal manera que una célula de 10 μm de diámetro, aparece con un diámetro aproximado de 0,8 de pulgada. Pero aún con esta amplificación, muchas estructuras celulares son demasiado pequeñas para que se las pueda ver. La membrana celular y las membranas que rodean muchos de los organelos tienen un espesor de 75 Å. Después de aumentarlas 2.000 veces, las membranas celulares aparecen solamente con un espesor de 0,0006 de pulgada, y son todavía invisibles al microscopio de luz. La gran diversidad de estructuras existentes dentro de la célula sólo se descubrió con el desarrollo del *microscopio electrónico* a finales de la década del 40.

Así como un microscopio de luz puede enfocar un rayo de luz, así también puede un microscopio electrónico enfocar un rayo de electrones para formar una imagen de un espécimen. La capacidad de amplificación del microscopio de luz está limitada por la longitud de onda de la luz. La longitud de onda de un electrón de alta velocidad es aproximadamente de 0,05 Å, unas 100.000 veces menor que la longitud de onda de la luz verde. La menor longitud de onda de los electrones aumenta la capacidad de amplificación del microscopio electrónico aproximadamente 200 veces más que la del microscopio de luz, alcanzando así una amplificación total de 400.000. En la actualidad, los microscopios electrónicos pueden resolver estructuras hasta de 5 a 10 Å. Algunas moléculas grandes, tales como el DNA y las proteínas, pueden verse realmente con un microscopio electrónico.

Para interpretar correctamente la imagen de las estructuras celulares obtenida con un microscopio electrónico, debemos conocer algo del mecanismo de dicho instrumento. Dentro del microscopio electrónico, se aceleran los electrones a altas velocidades mediante campos eléctricos de alto voltaje, y se los enfoca sobre el espécimen mediante lentes magnéticas. Si un electrón no choca con ninguno de los átomos del espécimen, pasa a través de éste y se lo puede enfocar sobre una placa fotográfica, donde reacciona con los átomos de plata de la placa, originándose así una mancha blanca en la fotografía final. Si, por el contrario, el electrón choca con una estructura del espécimen y es capturado o desviado hacia un lado, no reacciona con la placa fotográfica, y el resultado es el de una mancha negra o sombra que aparece en tal área.

En vista de que los electrones se dispersan muy fácilmente con los átomos del aire, debe desalojarse éste del interior del microscopio, creando así el vacío alrededor del espécimen. Dado que las células vivas no pueden sobrevivir en el vacío, no se las puede examinar mediante el microscopio electrónico. Las células son tan grandes, en comparación con los electrones, que solamente unos pocos de éstos logran pasar a través de toda una célula. Esta, por consiguiente, debe tajarse en múltiples secciones finas, algunas de sólo 200 Å de espesor. Son dichas láminas las que se examinan, y no toda la célula. A fin de conservar la estructura de la célula durante el proceso de división, se la encierra en material plástico y se la trata con un metal pesado, el cual aumenta el contraste de la imagen al bloquear de manera más efectiva los electrones, produciendo así un efecto muy similar al de los colorantes ordinarios que aumentan el contraste. El espécimen colocado en el microscopio electrónico está pues lejos de ser una célula viva. Quizá sorprenda que la imagen de una célula obtenida en tal forma conserve siquiera alguna similitud con las células vivas del mundo real. Se sospecha, en efecto, que casi cualquier estructura vista a través del microscopio electrónico resulta artificial por razón del método empleado en la preparación de las células para su examen. Aunque al examinar las estructuras biológicas mediante el microscopio electrónico debe tenerse siempre en cuenta tal posibilidad, los métodos independientes utilizados para estudiar las estructuras celulares han confirmado la presencia de la mayoría de las estructuras observadas mediante el microscopio electrónico.

Dado que en microscopía electrónica se utilizan láminas muy finas de células, la imagen final representa solamente una parte muy pequeña de la célula completa, debiendo reconstruirse por lo tanto la imagen tridimensional de la célula completa y sus organelos, con base en cierto número de imágenes parciales tomadas desde ángulos distintos. La Figura 2-2 ilustra algunos de los problemas que surgen en la interpretación de la forma general de un objeto al basarse para ello en las diferentes láminas sacadas de un objeto, con diversidad de ángulos. Al examinar una micrografía electrónica; debe tenerse siempre en cuenta que muchas de las estructuras que aparecen como independientes, pueden en realidad estar conectadas entre sí mediante otras secciones de la célula que no quedan incluidas en la lámina finísima. En forma similar, un corte hecho a través del ovillo de una cuerda presentaría una serie de líneas y puntos aunque, en realidad, se tratara inicialmente de una pieza continua de cuerda.

Una micrografía electrónica de una lámina delgada de una célula hepática (Figura 2-3) presenta el citoplasma lleno de organelos y partículas de diversos tamaños y formas. Comparando esta fotografía con la Figura 2-1 que describe una célula viva tal como aparece en el microscopio de luz, puede observarse que muchas de las partículas que tienen la apariencia de gránulos escasamente visibles en la Figura 2-1, poseen en la Figura 2-3 una estructura interna considerable. Algunos de los organelos y estructuras que se encuentran en una célula típica aparecen ilustrados en la Figura 2-4. Cada una de estas estructuras desempeña un papel específico en la función celular. Dejamos la exposición de las propiedades y funciones de los organelos para capítulos posteriores, donde se estudiará cada una de ellas en relación con el papel que desempeña en la función celular.

Lejos de ser un líquido homogéneo único, la sustancia celular está dividida en gran número de compartimientos separados, cada uno de los cuales posee una composición química distinta y es capaz de llevar a cabo series diferentes

de reacciones químicas. La célula es como un laboratorio químico en el cual ocurren diferentes reacciones químicas en los diversos tubos de ensayo (organelos celulares). No sólo hay una membrana que separa completamente la célula, del medio ambiente externo, sino también otras que recubren individualmente cada uno de los organelos celulares y separan sus contenidos, de las demás partes de la célula. En la célula existen, en efecto, muy pocas estructuras que no estén compuestas de membranas, las cuales son las unidades estructurales de la célula. Como enfoque inicial, puede considerarse la célula como un conjunto de compartimientos separados por membranas (Figura 2-5) cuya función primaria es la de servir de barreras divisorias de las diferentes sustancias químicas de los diversos organelos. Sin embargo, las membranas no pueden ser completamente impenetrables si los compartimientos de la célula han de recibir materias primas y entregar productos finales. Algunas moléculas deben ser capaces de cruzar estas barreras; y a la inversa, otras moléculas deben ser retenidas. Por tal razón se dice que las membranas son *semipermeables*, en cuanto permiten el paso a unas sustancias, y no a otras. Antes de estudiar los movimientos de las moléculas a través de las membranas, debemos considerar algunas de las formas en que las moléculas logran desplazarse de un sitio a otro, específicamente el transporte masivo y la difusión.

Flujo masivo y difusión

Flujo masivo

Cuando se lanza una bola al aire, todas sus moléculas viajan por el espacio como una unidad. Lo mismo sucede con el flujo de los líquidos cuando corre un río, por ejemplo, o sale el agua de un grifo. En ambos casos, las moléculas de agua se desplazan conjuntamente en una dirección, como una unidad, y este tipo de movimiento se denomina *flujo masivo*. Este resulta de las fuerzas que impelen las moléculas, de un punto hacia otro. La fuerza que guía el flujo masivo es la presión, P, cuya definición es la magnitud de fuerza que actúa sobre una unidad de área o superficie. La Figura 2-6 ilustra algunos de los principios básicos del flujo masivo. Siempre que haya una diferencia, Δ, de presión, $\Delta P = P_1 - P_2$, entre dos regiones de un líquido, éste fluye de la región de mayor presión hacia la de menor presión. La magnitud del flujo F_B en litros por minuto es directamente proporcional a la diferencia de presión, ΔP; cuanto mayor es la diferencia de presión, tanto mayor es la cantidad de flujo. Podemos pues formular una ecuación para el flujo masivo de un fluido:

$$F_B = k_B \Delta P \qquad 2\text{-}1$$

donde k_B es la constante del flujo masivo, a saber, la constante de proporcionalidad entre la diferencia de presión ΔP y el flujo F_B. El valor numérico de k_B depende del tipo de fluido y de la geometría del lecho por el cual se desplaza el fluido. La ecuación 2-1 tiene aplicación en el flujo masivo tanto de un gas como de un líquido.

El flujo sanguíneo y el desplazamiento de gases entre los pulmones y la atmósfera son ejemplos de flujo masivo que resulta de las presiones que se crean por la contracción de los músculos cardíaco y respiratorio, respectivamente. El flujo masivo debe distinguirse claramente de los desplazamientos aleatorios que presentan las moléculas individuales, y que denominamos *difusión*; ésta provoca gran parte del intercambio de moléculas entre una célula y su ambiente inmediato, del desplazamiento de moléculas a través de la célula, y de su intercambio con los distintos compartimientos celulares.

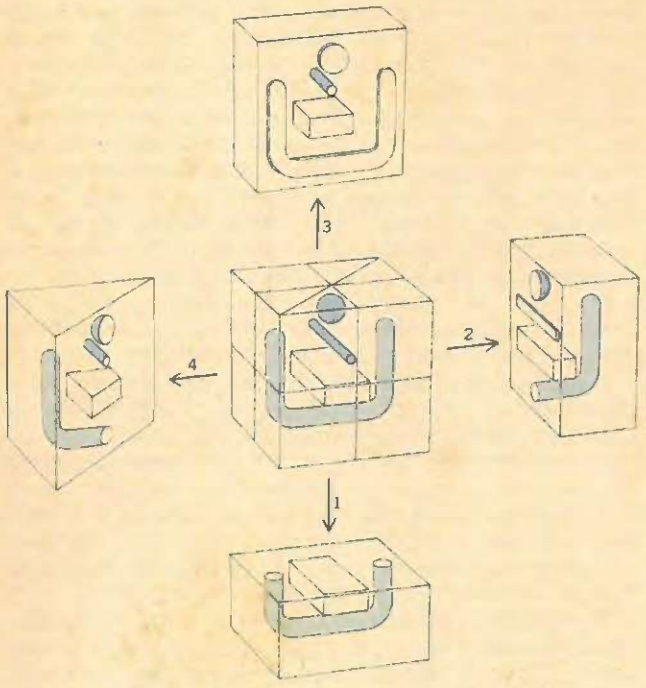


FIGURA 2-2
Cuatro cortes hechos a través de una célula en diversos ángulos, los cuales presentan las diferentes formas de las estructuras celulares, aparentes cuando se incluye tan sólo una parte de la estructura.

Difusión

Todas las moléculas están sujetas a movimientos continuos. Cuanto más caliente está un objeto, tanto más rápidamente se mueven sus moléculas. Este movimiento térmico capacita las moléculas para desplazarse de una región hacia otra, dentro de una solución, dependiendo la velocidad con que viajan, de la temperatura y masa de la molécula. A la temperatura corporal, una molécula promedio de agua se desplaza a una velocidad aproximada de 1.500 millas /hora, mientras una molécula de glucosa, que es diez veces más pesada, va aproximadamente a 500 millas /hora. En un líquido como el agua, donde las moléculas individuales distan tan sólo 3 Å unas de otras, el movimiento rápido de desplazamiento no les permite ir muy lejos antes de chocar con otras moléculas. Al chocar, unas y otras rebotan como bolas de caucho, sufriendo millones de colisiones por segundo. Cada colisión altera la dirección del movimiento de la molécula, de tal manera que la trayectoria de cualquier molécula en una solución puede parecerse al diagrama de la Figura 2-7. Se dice que tal movimiento es aleatorio ya que la molécula que se mueve en una dirección, puede al instante moverse en dirección opuesta. No existe ningún método que permita predecir la dirección del movimiento de una molécula, y se supone que cualquier dirección tiene las mismas posibilidades.

El medio acuoso que rodea las células y se halla dentro de ellas posee miles de millones de moléculas sujetas a movimientos aleatorios (Figura 2-8A). Siendo tales, dichos movimientos, y encontrándose miles de millones de moléculas implicadas en ellos, las moléculas que en un volumen dado pueden estar moviéndose en determinado momento hacia la derecha pueden ser tantas como las que están moviéndose

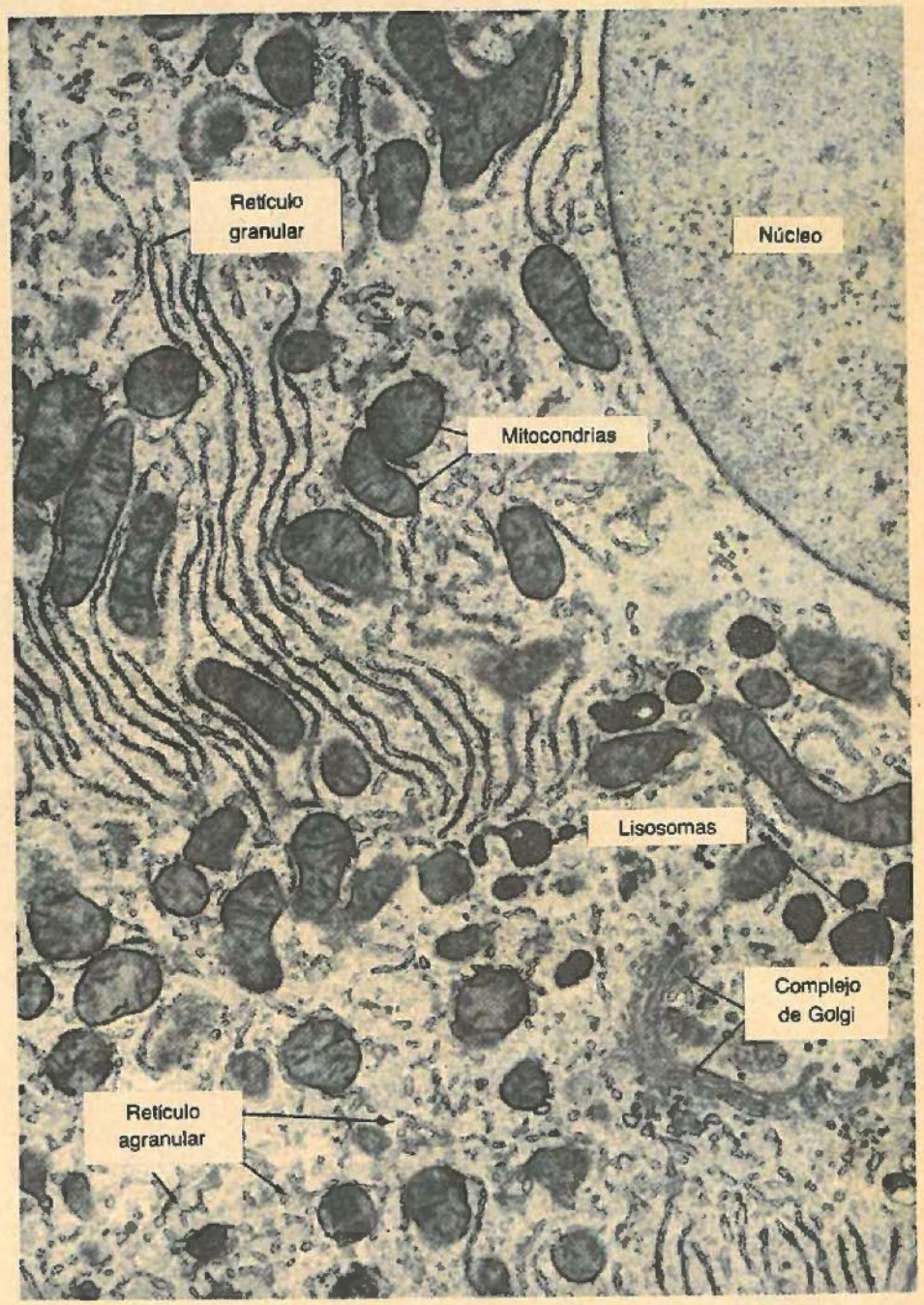


FIGURA 2-3
Micrografía electrónica de una lámina de célula hepática de rata. *(De K.R. Porter, en T.W. Goodwin y O. Lindberg (eds.), "Biological Structure and Function", vol 1, Academic Press, Inc., New York, 1961.)*

hacia la izquierda, o hacia arriba, o hacia abajo, etc. Si las moléculas cruzan los límites imaginarios que rodean un volumen reducido de solución, cierto número de ellas cruza cada superficie en determinado período de tiempo. Se utiliza el término *flujo* para describir la cantidad de material (en este caso, el número de moléculas) que cruza una unidad de área en una unidad de tiempo al desplazarse de un lugar a otro. Cualquier volumen de solución puede considerarse compuesto de cierto número de elementos de volumen reducido, unidos conjuntamente por sus superficies (Figura 2-8B). En esta forma, el flujo de moléculas a través de las superficies de dichos elementos de volumen representa el intercambio de moléculas entre las diferentes partes de la solución total. Si se duplica el número de moléculas de una unidad de volumen, se duplica igualmente el flujo de moléculas sobre cada superficie, ya que es dos veces mayor el número de moléculas que se mueven en cualquier dirección en un momento dado. Entonces, la concentración de moléculas (número de moléculas

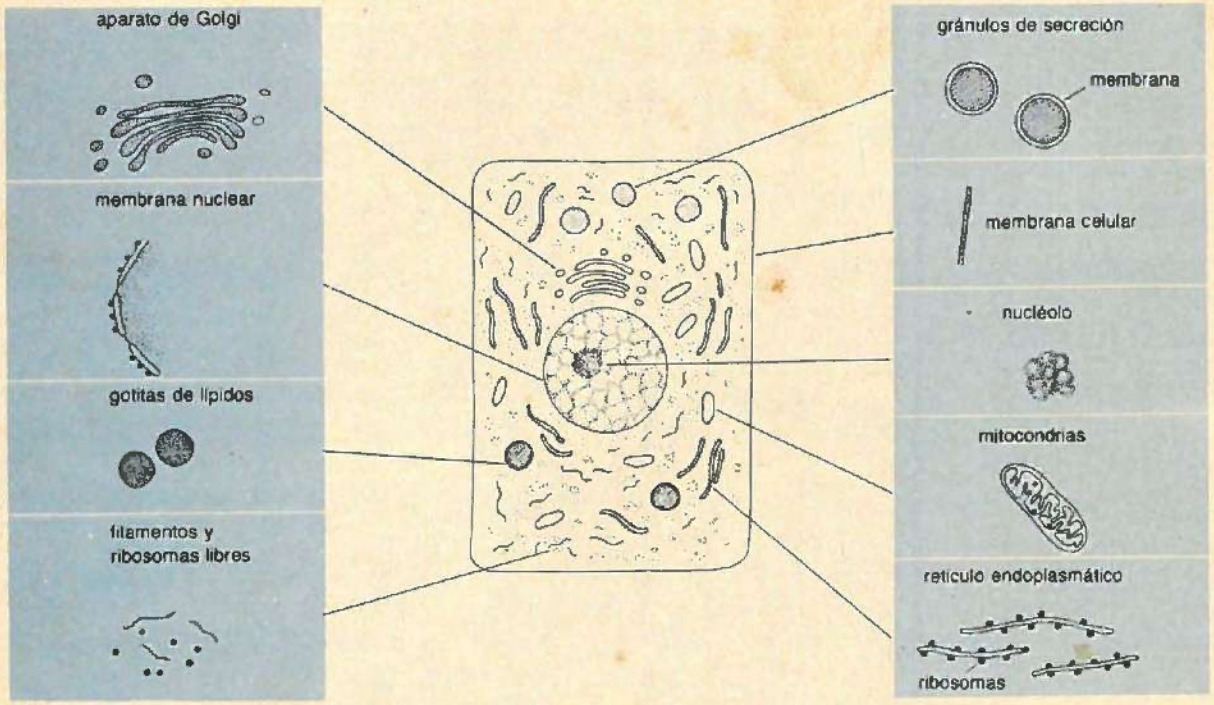


FIGURA 2-4
Diagrama de los organelos y estructuras principales de las células.

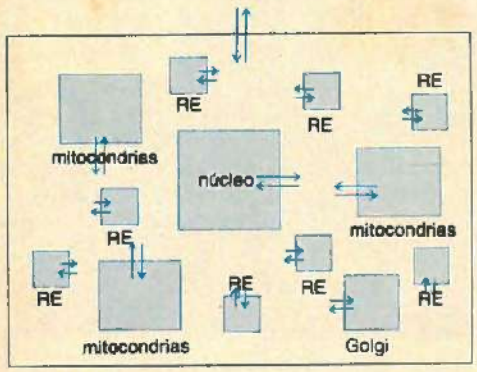


FIGURA 2-5
Diagrama de una célula como conjunto de compartimientos químicos separados por membranas. (RE significa retículo endoplasmático.)

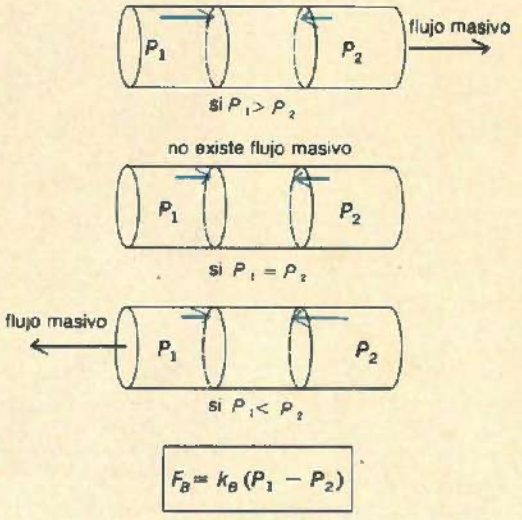


FIGURA 2-6
El flujo masivo de un líquido o de un gas resulta de la diferencia en la presión ΔP entre las dos regiones del fluido.

en una unidad de volumen) en cualquier región de una solución, determina la magnitud del flujo a través de las superficies de esta región. Podemos formular esta relación sencilla mediante una ecuación:

$$f = K_D C \qquad 2\text{-}2$$

donde f es el flujo o número de moléculas que cruzan una unidad de área en una unidad de tiempo; C es la concentración o número de moléculas por unidad de volumen; y k_D es una constante de proporcionalidad, la cual denominamos *coeficiente de difusión*. El valor del coeficiente de difusión depende del peso molecular y de la estructura química de la molécula, e igualmente de la composición química y de la temperatura de la solución.

La difusión de la glucosa en dos elementos de volumen adyacentes se ilustra en la Figura 2-9. La glucosa se halla en

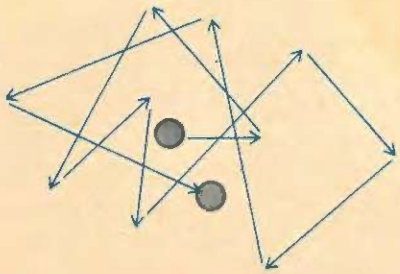


FIGURA 2-7
Trayectoria recorrida por una sola molécula de agua en solución. Los cambios de dirección resultan de las colisiones con otras moléculas de la solución.

el compartimiento 1 a una concentración de 20 milimoles /litro,y al principio no existe glucosa en el compartimiento 2. Los movimientos aleatorios de las moléculas de glucosa en el compartimiento 1 hacen que algunas de ellas pasen al compartimiento 2. El flujo de glucosa del 1 al 2 se expresa mediante la ecuación 2-2, $f_{1-2} = k_D C_1$, donde C_1 es la concentración inicial de glucosa del compartimiento 1. A medida que aumenta el número de moléculas de glucosa del compartimiento 2, se desplazan algunas de ellas en forma aleatoria nuevamente hacia el compartimiento 1. La magnitud del flujo de glucosa del 2 al 1 depende de la concentración de glucosa que haya en el compartimiento 2, C_2, en cualquier momento dado, y es según la ecuación 2-2, $f_{2-1} = k_D C_2$. Por lo tanto, al aumentarse la concentración de glucosa en el 2, se incrementa igualmente el flujo de glucosa del 2 al 1. El aumento neto en el número de moléculas de glucosa en el compartimiento 2 es determinado por la diferencia entre el flujo de glucosa hacia el compartimiento 2 y por el flujo de glucosa que sale del 2 para regresar al 1. Esta diferencia entre los dos flujos de dirección contraria se conoce como *flujo neto F*. El movimiento neto de glucosa del compartimiento 1 al 2 hace que disminuya la concentración del 1 y aumente la concentración del 2. Eventualmente se iguala la concentración de los dos compartimientos, y llegan a ser iguales a cero los flujos de glucosa en ambas direcciones como también el transporte neto de la misma. El sistema llega así a un *equilibrio de difusión*, sin que ocurra cambio ulterior alguno en las concentraciones de los dos compartimientos.

Con base en este ejemplo, deben anotarse varias propiedades importantes del proceso de difusión. En ésta, como proceso general, pueden identificarse tres flujos: dos que van en dirección opuesta, de un compartimiento al otro, y el flujo neto que constituye la diferencia entre los dos anteriores. Es el flujo neto *F* el componente de mayor importancia en el proceso de difusión, ya que constituye la cantidad neta de material que se desplaza de un lugar a otro. A pesar del hecho de no haber ninguna fuerza actuando para dirigir los movimientos de las moléculas individuales, la *difusión neta de las moléculas procede siempre desde la concentración más alta hacia la más baja.* La magnitud del flujo neto está determinada por la diferencia de concentración entre dos compartimientos. Por consiguiente, la ecuación básica de la difusión que relaciona el flujo neto con la diferencia de concentración entre dos compartimientos se convierte en:

$$F = k_D (C_1 - C_2) \qquad 2\text{-}3$$

Así como el calor nunca fluye espontáneamente de un objeto frío a un objeto caliente, haciendo aún más frío el primero y más caliente el segundo, así tampoco puede jamás conducir la difusión a un movimiento neto espontáneo de moléculas, de una región de baja concentración a otra de alta concentración.

Muchas de las propiedades de los organismos vivos están íntimamente asociadas con el proceso de difusión. El oxígeno pasa a la sangre desde los pulmones mediante la difusión; por difusión salen de la sangre las moléculas para entrar a los compartimientos extracelulares de los tejidos; y a la difusión se debe ampliamente el intercambio de moléculas entre los compartimientos intracelulares, y entre la célula y el ambiente extracelular. La tasa de difusión es, por consiguiente, un factor importante para determinar la tasa de llegada de los nutrientes a una célula, y puede ser igualmente un factor en la determinación de la rapidez con que una célula o sistema de células puede responder a una señal química transmitida de un compartimiento a otro, mediante la difusión.

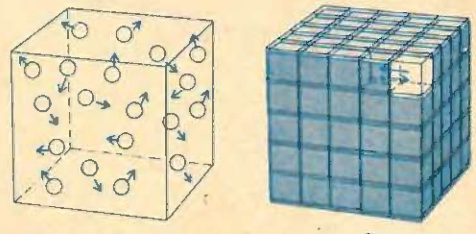


FIGURA 2-8
Un conjunto de moléculas sujetas a movimientos aleatorios A, en un elemento de volumen reducido, origina números aproximadamente iguales de moléculas que se mueven hacia arriba, hacia abajo, hacia la derecha, hacia la izquierda, etc. Un gran volumen de solución equivale a cierto número de elementos de volumen reducido B, en el cual los flujos de las moléculas entre los elementos de volumen dependen de la concentración de las moléculas en cada elemento de volumen.

Aunque las moléculas individuales viajan a grandes velocidades, las múltiples colisiones a que están sujetas les impide llegar muy lejos, en línea recta. A fin de medir en forma global, la tasa en un proceso de difusión, debemos determinar el tiempo que gasta la concentración de moléculas de determinada región para alcanzar un nivel dado cuando se están difundiendo en tal región las moléculas procedentes de otros sitios. La Figura 2-10 ilustra la difusión de la glucosa desde la sangre hacia el espacio extracelular que rodea las células de un tejido. La pregunta cuya respuesta queremos dar es la siguiente: ¿cuánto tiempo gasta la concentración de glucosa para llegar al 90 por ciento de su concentración sanguínea en un punto que dista del vaso sanguíneo 10 μm, y en otro que dista 10 cm? La respuesta es: 3,5 seg versus 11 años. Así pues, aunque la difusión puede distribuir las moléculas rápidamente a distancias cortas, esto es, dentro de la célula o de las regiones extracelulares que rodean unos pocos estratos celulares, el proceso llega sin embargo a una lentitud extremada cuando se trata de distancias de unas cuantas pulgadas. Para un organismo del tamaño de un hombre, la difusión del oxígeno y nutrientes desde la superficie del cuerpo hasta los tejidos interiores del mismo sería demasiado lenta como para suministrar una nutrición adecuada. El sistema circulatorio, que opera mediante el sistema de flujo masivo, suministra el mecanismo que transporta rápidamente los materiales a grandes distancias, mientras la difusión proporciona los medios para entrar a la sangre y salir de ella. Puesto que las células dependen de la sangre para la difusión de los materiales, todas las células del cuerpo deben estar cerca de algún vaso sanguíneo.

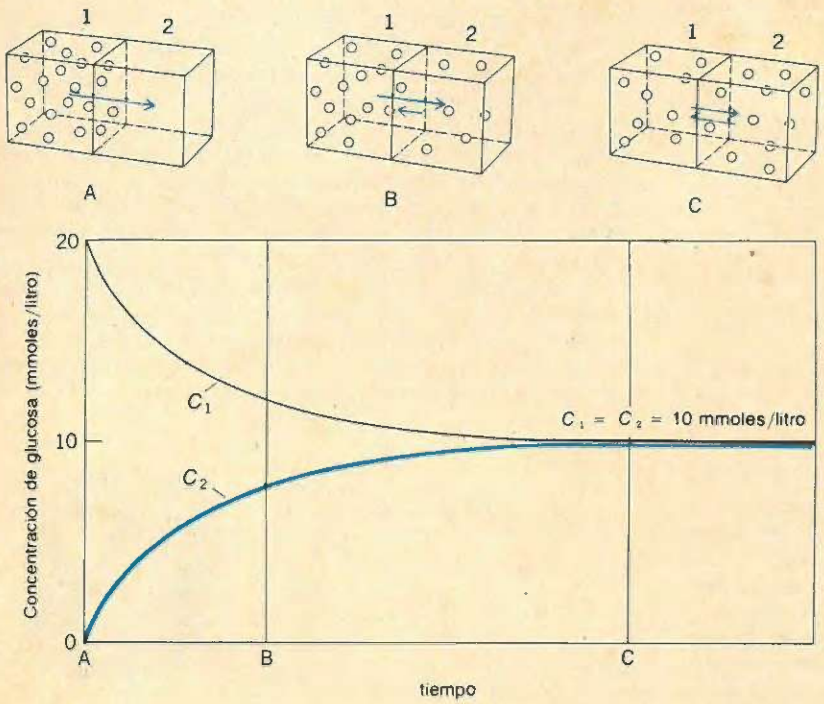


FIGURA 2-9
Difusión de glucosa entre dos compartimientos de igual volumen. A Condiciones iniciales: no hay glucosa en el compartimiento 2. B Algunas moléculas de glucosa se han desplazado hacia el interior del compartimiento 2, y algunas de ellas, moviéndose al azar, regresan al compartimiento 1. C Se ha alcanzado el equilibrio de difusión, al igualarse el flujo de glucosa entre los dos compartimientos, en ambas direcciones.

La tasa del movimiento de difusión que les permite a las moléculas entrar a la célula y salir de ella constituye uno de los factores más determinantes del tamaño que una célula puede alcanzar y con el cual logra funcionar. Los nutrimientos que entran a una célula a nivel de su superficie se incorporan a su volumen por difusión. Cuanto mayor es la célula tanto mayor es el volumen del citoplasma que ha de recibir suministros por difusión a través de determinada unidad de área de superficie. Una célula no ha de ser muy grande, antes que la difusión se haga demasiado lenta para suministrarle nutrimientos suficientes al volumen del citoplasma que se encuentra debajo de la superficie. El centro de una célula de 20 μm se equilibraría con oxígeno aproximadamente en 15 milisegundos, mientras se requerirían unos 256 días para llegar el oxígeno al centro de una célula del tamaño de una bola de basquetbol. Algunas células que poseen un volumen relativamente grande han resuelto este problema adoptando una forma que les procura un volumen todavía pequeño con respecto al área de superficie. Así, las células musculares tienen a menudo una longitud mayor de 10 cm pero solamente un espesor de 10 a 100 μm, y en esta forma, una molécula ha de difundirse tan sólo a través de una distancia muy corta, desde la superficie hasta el centro de la célula muscular.

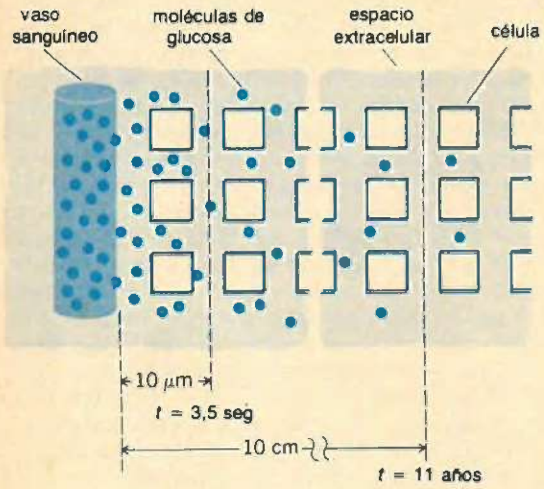


FIGURA 2-10
El tiempo que necesita la difusión para elevar a un 90% la concentración de la glucosa sanguínea en un punto que dista 10 μm (aproximadamente el diámetro de una célula) del vaso sanguíneo, es aproximadamente de 3,5 segundos, mientras superaría los 11 años el tiempo gastado por la glucosa para alcanzar la misma concentración en un punto que estuviera a 10 cm (3,9 pulgadas) de distancia.

Permeabilidad de la membrana

La superficie de la célula es la única parte celular que entra en contacto directo con el líquido que la rodea, el *líquido extracelular*. Aunque a nivel de la superficie celular no aparece en el microscopio de luz estructura alguna, las tasas de entrada y salida de las moléculas respecto de la célula indujeron a los biólogos, desde hace más de un siglo, a postular la existencia de una barrera altamente selectiva en la superficie celular, denominada *membrana celular*.[1]

Todos los nutrimientos deben entrar a la célula a través de esta membrana, y a través de ella deben salir de la célula los productos de desecho del metabolismo celular, al igual que las sustancias sintetizadas por la célula. La membrana celular está comprometida en otras cuantas funciones importantes

[1] Técnicamente, la membrana que rodea la superficie de la célula se conoce como membrana plasmática. Las membranas que rodean los diversos organelos de la célula se denominan membranas de las mitocondrias, membranas nucleares, etc. Colectivamente llevan el nombre de membranas celulares.

de la célula. La actividad eléctrica asociada con la excitación del nervio y el músculo, depende de las propiedades de la membrana que rodea estas células, y la membrana es a menudo el sitio donde un mensajero químico liberado por una célula actúa sobre otra para alterar su actividad específica, por ejemplo, la tasa de secreción de una sustancia química, o la fuerza con que se contrae una célula muscular. La variedad de propiedades asociadas con las membranas celulares se estudiarán posteriormente cuando sea del caso, según su relación con las funciones específicas de los diferentes órganos del cuerpo. En este capítulo nos limitamos a considerar la permeabilidad y propiedades estructurales de las membranas celulares.

Difusión a través de las membranas celulares

La tasa de desplazamiento de una sustancia a través de la membrana celular puede medirse determinando la tasa de incremento de concentración intracelular C_i cuando se coloca la célula en una solución que contiene esta sustancia. Si fuera de la célula el volumen de la solución es muy grande, la concentración de la sustancia en esta solución, C_e, sufre tan sólo un cambio muy pequeño al difundirse el material hacia el interior del reducido volumen intracelular (ver Figura 2-11). El flujo neto del material a través de la membrana se produce, como en todos los procesos de difusión, de la región de alta concentración que está fuera de la célula, C_e, a la región de baja concentración, dentro de la célula, C_i. El flujo neto hacia el interior de la célula es, según la ecuación 2-3, $F = k_\mu (C_e - C_i)$, donde k_μ se convierte en k_p, la constante de permeabilidad de la membrana celular. El valor numérico de k_μ depende del espesor de la membrana celular, de su composición química, de la temperatura, y del tipo de molécula en particular que se difunde a través de la membrana. La difusión neta del material hacia el interior de la célula continúa hasta que las concentraciones intra y extracelular llegan a ser iguales, $C_i = C_e$. Las tasas de difusión de las diferentes moléculas hacia el interior de una célula aparecen en la Figura 2.12. Cuanto más permeable es la membrana tanto más rápidamente penetra una sustancia al interior de la célula, y tanto mayor es el valor de la constante de permeabilidad de la membrana, k_μ. Tales medidas revelan varias propiedades de la membrana celular. Las constantes de permeabilidad de la membrana celular resultan ser de mil a un millón de veces menores que los coeficientes de difusión de las mismas moléculas en el agua, lo cual indica que las moléculas entran a la célula a un ritmo mucho más lento de lo que ocurriría si no hubiera barrera y pudieran difundirse a través de un medio acuoso continuo. La membrana no es solamente una barrera que disminuye la velocidad de entrada de las moléculas, sino también una barrera altamente selectiva que les permite a algunas moléculas entrar más rápidamente que otras. En efecto, algunas moléculas, y en particular, las proteínas y otras moléculas grandes altamente cargadas, se difunden a través de la membrana tan lentamente que ésta puede considerarse como impermeable a ellas.

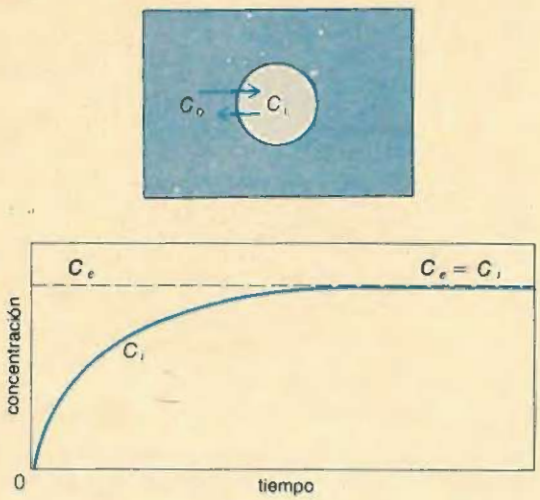


FIGURA 2-11
Cambio que se opera en la concentración intracelular C_i a medida que el material se difunde a través de la membrana celular, partiendo de una concentración extracelular constante C_e de extracelular para llegar al interior de la célula.

Estructura y permeabilidad molecular

Cuando, en relación con su estructura molecular, se examinan las constantes de permeabilidad de cierto número de moléculas orgánicas diferentes, surge una correlación entre las dos. Las moléculas de pocos grupos polares o iónicos demuestran entrar rápidamente a las células y poseer, por consiguiente, constantes amplias de permeabilidad, mientras las moléculas polares o ionizadas entran muy lentamente, o no lo logran. Esto indica que las moléculas relativamente no-polares pasan a través de una membrana compuesta de moléculas no-polares, en la cual pueden disolverse rápidamente otras moléculas no-polares. La solubilidad de una sustancia en un medio no-polar como el aceite, puede medirse agitando una solución acuosa de la sustancia con una capa de aceite. Algunas de las moléculas se disuelven en la fase oleosa, y otras en la fase acuosa. La relación de las dos concentraciones, C_{aceite} C_{agua}, denominada *coeficiente de partición,* es una medida de la solubilidad de la molécula

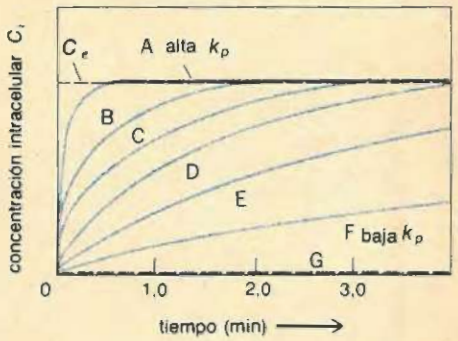


FIGURA 2-12
Comparación de las tasas diferentes de difusión de las moléculas A, B, ..., G que se difunden a través de la membrana celular partiendo de un medio extracelular de concentración constante C_e. La molécula A penetra a la célula rápidamente y posee una constante alta de permeabilidad K_μ. La molécula F penetra a la célula muy lentamente, y la molécula G es incapaz de cruzar la membrana celular.

del aceite con relación a la del agua. Si la razón es 1,0, la sustancia es igualmente soluble en el aceite y en el agua; una razón mayor que 1 indica que la molécula es más soluble en aceite que en agua, y viceversa. La mayoría de las moléculas biológicas son menos solubles en aceite que en agua puesto que generalmente contienen por lo menos unos cuantos grupos polares. Cuando se grafican las constantes de permeabi-

lidad de cierto número de moléculas diferentes contra los coeficientes de partición del aceite agua, se encuentra una relación lineal muy amplia (Figura 2-13). Cuanto mayor es el coeficiente de partición del aceite/agua, se encuentra una mayor es la solubilidad de los lípidos, tanto más amplia es su constante de permeabilidad, lo cual indica que el material de la membrana está compuesto primordialmente de lípidos no-polares. Las moléculas de alta solubilidad lípida se disuelven en las partes lípidas de la membrana, dando lugar a una concentración alta de la molécula en la membrana. Así pues, la magnitud del flujo de la molécula a través de la membrana, que de suyo depende de su concentración en ésta, será mayor que el de las moléculas de baja solubilidad lípida. Si una molécula no puede disolverse en la barrera lípida, queda excluida de la célula, a no ser que exista otro camino de entrada.

Aunque las moléculas, en su mayoría, atraviesan la membrana celular a una tasa proporcional a su solubilidad en los lípidos, algunas moléculas penetran en la membrana mucho más rápidamente de lo que podría predecirse con base en tal proporción. El sodio, el potasio y los iones cloruro, azúcares tales como la glucosa, y los aminoácidos, todos ellos penetran muy rápidamente en la célula aunque son casi insolubles en los lípidos. Según su tamaño, estas moléculas pueden clasificarse en dos categorías: los iones que son partículas cargadas, muy pequeñas, y los azúcares y aminoácidos que son moléculas cargadas, mucho mayores. Cuando con base en la difusión pasiva de estas moléculas cargadas hacia el interior de la célula, se compara la constante de permeabilidad de la membrana con su diámetro molecular, se encuentra que las moléculas pequeñas entran más rápidamente que las moléculas grandes (Figura 2-14). Las moléculas cargadas, de diámetro superior a unos 8Å, entran muy lentamente a la célula por difusión pasiva. Esta relación entre el tamaño molecular y la tasa de entrada indica la posibilidad de que las moléculas pequeñas, cargadas, pasen a través de huecos pequeños o poros de la membrana. Las moléculas de tamaño superior al de los poros serían incapaces de cruzar la membrana, a no ser que pasaran a través de las partes lípidas de ésta, donde su tasa de entrada sería lenta, dada su pobre solubilidad en los lípidos. Las tasas de difusión de las moléculas a través de la membrana celular guardan consistencia con la estructura de una membrana compuesta primordialmente de lípidos y dotada de poros de un diámetro promedio de unos 8 Å. Se ha calculado que los poros que ocupan menos del 1 por ciento del área total de la superficie de toda la membrana explicarían las tasas de difusión observadas.

Hasta ahora hemos considerado los factores físicos que influyen en el movimiento de las moléculas a través de la membrana como resultado de la difusión aleatoria de las moléculas. Tales movimientos no implican interacción química alguna entre la membrana y la molécula. Aunque los poros pueden explicar la entrada rápida de moléculas polares pequeñas tales como el agua y los iones, no puede atribuírseles, sin embargo, el movimiento rápido de entrada que se ha observado en moléculas polares grandes tales como los azúcares y los aminoácidos, las cuales aparentemente cruzan la membrana mediante una serie de reacciones químicas específicas con la estructura de la membrana.

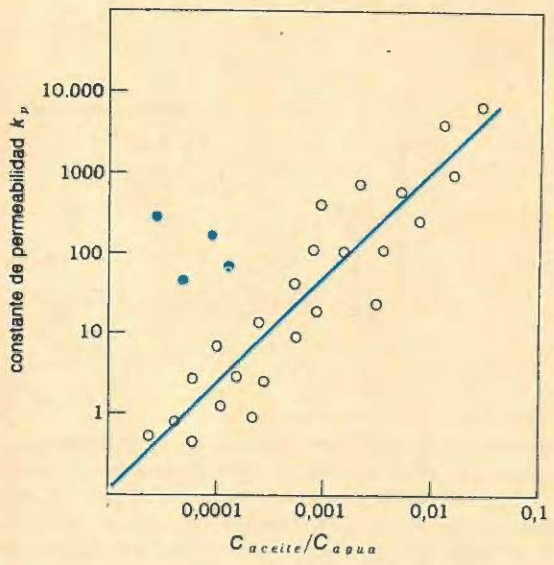


FIGURA 2-13
Relación entre la solubilidad lípida (coeficiente de partición de C_{aceite}/C_{agua}), y la tasa de difusión de las moléculas a través de la membrana en términos de sus constantes de permeabilidad k_p. Algunas moléculas, por ejemplo, los iones Na^+, K^+, y Cl^- tienen un valor alto de k_p, pero no son solubles en los lípidos, como lo indican los puntos coloreados de la gráfica. Cada punto representa un tipo diferente de molécula.

Sistemas de transporte intervenido

Los aminoácidos y azúcares son moléculas de un diámetro generalmente superior a los 8 Å. La difusión pasiva de estas moléculas a través de una membrana lípida de poros de 8 Å, sucede, si acaso, muy lentamente. La célula depende, sin embargo, de la entrada de grandes cantidades de estas moléculas, de las cuales espera el suministro de materias primas para la síntesis proteica, y una fuente de energía química. La movilización de tales moléculas a través de la membrana celular requiere la presencia de mecanismos especiales incorporados en la estructura de la membrana. La evidencia experimental indica que estas moléculas se ligan a sitios

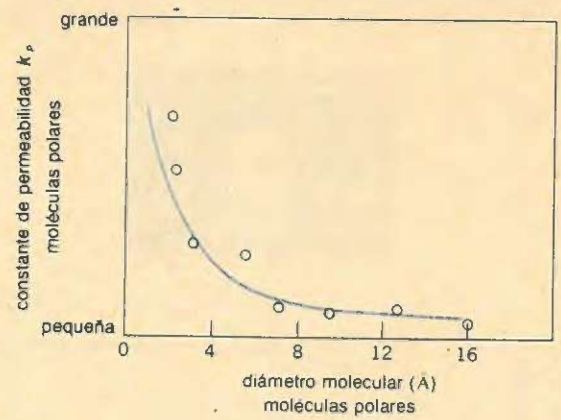


FIGURA 2-14
Relación entre el diámetro de las moléculas polares y la tasa de desplazamiento a través de la membrana celular.

específicos de la superficie de la membrana, los cuales de alguna manera facilitan su movimiento a través de la membrana. Este proceso se denomina *transporte intervenido*. Las propiedades de especificidad química, competencia, y saturación distinguen las moléculas que cruzan mediante transporte intervenido, de aquéllas que cruzan por simple difusión.

Propiedades que establecen la distinción entre el transporte intervenido y la difusión

Especificidad Una de las características de los sistemas de transporte intervenido es su capacidad para manejar un grupo específico de sustancias químicas. Aunque tanto los aminoácidos como los azúcares están sujetos al transporte intervenido, el sistema que transporta los aminoácidos no acarrea los azúcares. Algunos sistemas de transporte intervenido son tan selectivos que pueden distinguir entre moléculas de formas geométricas apenas ligeramente diferentes, aun cuando tales moléculas posean el mismo número de átomos e iguales grupos químicos. Existe en la membrana celular cierto número de sistemas diferentes de transporte intervenido, y cada uno es capaz de reaccionar solamente con un grupo muy seleccionado de sustancias químicas. Por consiguiente, la membrana, además de restringir la entrada de las moléculas por razón de su tamaño y solubilidad en los lípidos, les proporciona igualmente a ciertas sustancias químicas muy específicas un mecanismo de entrada de transporte intervenido.

Saturación En la simple difusión, el flujo unidireccional de moléculas que entran a la célula en un momento dado es proporcional a la concentración que tenga la sustancia fuera de la célula, C_e, y está dada por $f = k_p C_e$. Si se duplica C_e, se duplica también el flujo hacia el interior de la célula (ver Figura 2-15A). Este es siempre proporcional a la concentración, no importa cuál sea la medida de C_e. En los sistemas de transporte intervenido, sin embargo, el flujo se incrementa con la concentración extracelular sólo hasta cierto punto (Figura 2-15B). Existe, por consiguiente, una tasa máxima de entrada del material a la célula mediante un sistema de transporte intervenido. Una situación análoga es la de un edificio dotado de un número limitado de puertas. Si es reducido, el número de personas que tratan de entrar al edificio, la tasa de entrada es proporcional al número de personas que están fuera. Si éstas aumentan, el número disponible de puertas limita la entrada. Solamente cierto número de personas puede cruzar una puerta en determinado período de tiempo. Cuando se alcanza la máxima velocidad de entrada se dice que el sistema se halla *saturado*. Un sistema de transporte está saturado cuando todos los sitios específicos de la membrana se encuentran totalmente ocupados y operando a su nivel máximo de capacidad. Algunos sistemas de transporte llegan a saturarse a niveles muy bajos de concentración, mientras otros se saturan a niveles muy superiores a los que normalmente se encuentran en el cuerpo. La capacidad limitada de los sistemas de transporte intervenido para llevar las moléculas a través de la membrana tiene consecuencias importantes en diversos órganos del cuerpo, particularmente en el riñón, el cual utiliza dicho tipo de transporte para regular la excreción de solutos en la orina.

Competencia Una tercera característica de los sistemas de transporte intervenido está constituida por la competencia que ocurre entre moléculas similares que penetran a la célula utilizando el mismo sitio de transporte. Si dos moléculas A y B, tales como los aminoácidos glicina y alanina, que utilizan el mismo sistema de transporte para entrar a la célula, se encuentran presentes simultáneamente fuera de ella, deben competir por los sitios de transporte de la membrana (Figura 2-16). La presencia de B disminuye la tasa de ingreso de A, si B ocupa algunos de los sitios de enlace que de otra manera estarían disponibles para A. Las moléculas que entran por simple difusión no compiten entre sí ya que su entrada no está restringida a un número determinado de sitios.

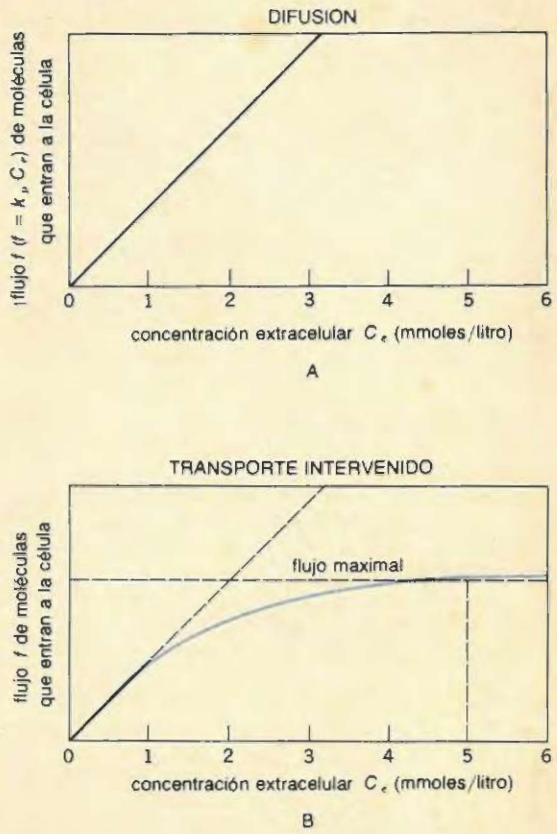


FIGURA 2-15
Relación entre el flujo unidireccional de moléculas que van al interior de la célula, y la concentración extracelular para A, molécula que entra a la célula por simple difusión, y para B, molécula que entra mediante un sistema de transporte intervenido; ahí puede apreciarse cierta saturación del flujo de transporte cuando la concentración extracelular C_e es de 5 mmoles/litro o mayor. La línea punteada de B representa el flujo que se esperaría si la molécula entrara por simple difusión.

Hipótesis de los transportadores

Las propiedades de especificidad, saturación, y competencia indican que un sitio químico específico de la membrana es capaz de combinarse con la molécula transportada S. Los sitios se denominan transportadores C, y la hipótesis de los transportadores es un modelo que pretende explicar las propiedades de los sistemas de transporte intervenido en términos de los movimientos del transportador y del complejo transportador-soluto (T-S) a través de la membrana (Figura 2-17A). Los movimientos de la molécula transportadora están restringidos a la membrana, y la suposición más simple es la de que los transportadores se mueven por simple difusión térmica, de tal manera que la difusión neta de un transportador a través de la membrana ocurre siempre de la región de alta concentración de transportadores hacia la de baja concentración. Una molécula transportadora libre es capaz de combinarse con una molécula de soluto en una superficie de la membrana para formar un complejo transportador-soluto, el cual se mueve entonces a través de la membrana hacia la superficie opuesta, donde el soluto se disocia del transportador y abandona la membrana. La molécula transportadora retorna en seguida a la otra superficie donde puede repetir el ciclo.

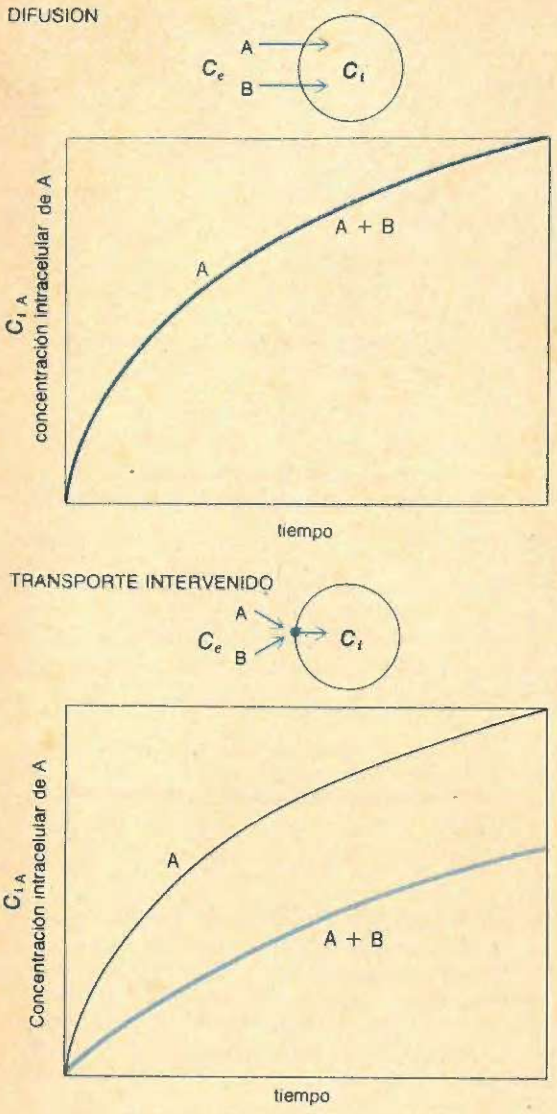


FIGURA 2-16
La competencia entre dos moléculas A y B por un número limitado de sitios de unión en la membrana de un sistema de transporte intervenido disminuye la tasa de entrada de A a la célula. Si A puede cruzar por difusión, la tasa de entrada de A a la célula no resulta afectada por la presencia de B.

La especificidad está determinada por la naturaleza química de la molécula transportadora, la cual es capaz de reaccionar solamente con ciertas moléculas específicas (Figura 2-17B). Puesto que el número de moléculas transportadoras de la membrana es finito, la saturación se efectúa cuando todos los transportadores están combinados con el soluto (Figura 2-17C). El aumento en la concentración del soluto fuera de la membrana no incrementa la tasa de entrada ya que no existen a disposición del soluto más moléculas transportadoras que lo lleven a través de la membrana. La competencia entre solutos disminuye su tasa de entrada por estar algunos de los sitios del transportador ocupados por las moléculas que compiten, disminuyéndosele así a cada soluto el número total de transportadores disponibles (Figura 2-17D).

Aunque el modelo de transportadores ofrece una explicación de la posible manera de operar los sistemas de transporte intervenido, la existencia real de moléculas transportadoras en la membrana está todavía por demostrarse. Los cálculos basados en los supuestos del modelo de transportadores han demostrado que solamente un número reducido de moléculas transportadoras deben estar presentes en la membrana para suministrar las tasas observadas de desplazamiento del soluto a través de la membrana. Por ejemplo, puede haber solamente 1.000 moléculas transportadoras comprometidas en el transporte de azúcar en toda la membrana de un glóbulo rojo, en comparación con los varios centenares de millones de moléculas proteicas y los dos billones, y más, de moléculas que hay en una sola célula. Cantidades de material tan pequeñas dificultan en gran manera el problema del aislamiento químico y de la identificación. Según suposiciones actuales muy refinadas, las moléculas transportadoras, si es que existen, son probablemente proteínas ya que éstas son las únicas moléculas conocidas que poseen el alto grado de especificidad química demostrado por los sistemas de transporte intervenido. No se sabe exactamente en qué forma conduce la combinación de una molécula con un transportador, a un aumento en la tasa de desplazamiento a través de la membrana. Posiblemente el complejo transportador-soluto es más soluble en los lípidos que la molécula del soluto por sí sola, lo cual le permite a la molécula entrar en la parte lípida de la membrana.

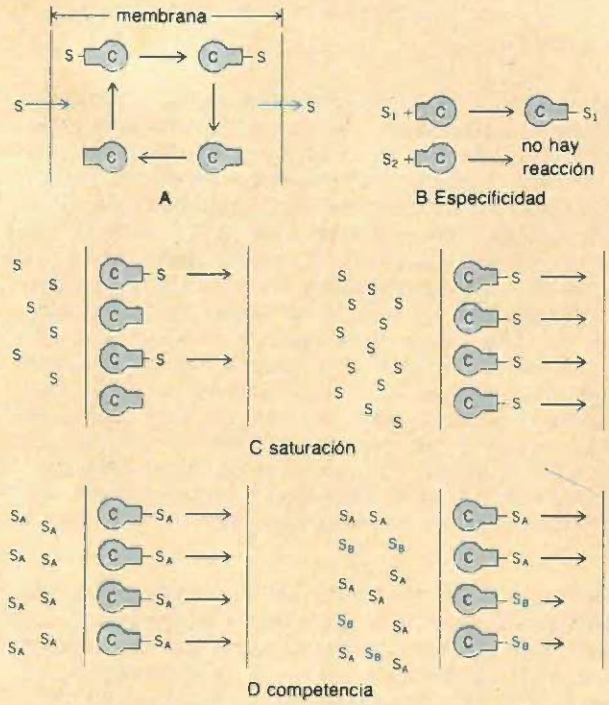


FIGURA 2-17
Modelo de transportadores para el transporte intervenido de moléculas a través de la membrana celular. S, molécula transportada; C, molécula transportadora; C - S, complejo transportador-Soluto. Ejemplos de especificidad B, saturación C, y competencia D.

El comportamiento de los sistemas de transporte intervenido puede dividirse todavía en dos clases: *sistemas de difusión facilitada*, que conducen a una distribución igual de moléculas a través de la membrana, y *sistemas activos de transporte*, que pueden desplazar solutos desde una región de baja concentración ubicada en un lado de la membrana hasta otra región de alta concentración situada al otro lado.

Difusión facilitada

Cuando, en un sistema de difusión facilitada, se mide el cambio en la concentración intracelular, valiéndose para ello de un solo experimento, los resultados se parecen mucho a los que se logran en un proceso de simple difusión, ya que la concentración intracelular final llega a ser igual a la concentración extracelular, $C_i = C_e$ (Figura 2-18B). Solamente cuando se modifica la concentración del medio y se adicionan al sistema moléculas que compiten, aparecen entonces la especificidad, saturación y competencia.

Un modelo de transportadores, propuesto para la difusión facilitada, aparece en la Figura 2-18. Las moléculas transportadoras pueden sufrir reacciones idénticas a los dos lados de la membrana y pueden desplazar moléculas en cualquier dirección, a través de la membrana. Al aumentarse la concentración de soluto dentro de la célula, algunas de las moléculas del soluto reaccionan con los transportadores libres en la superficie interna de la membrana, y son movilizadas fuera de la célula. Cuando la concentración intracelular se iguala con la extracelular, las moléculas salen de la célula con la misma rapidez con que entran, y no ocurren más cambios en la concentración intracelular. Si la concentración extracelular es mayor que la intracelular, hay movimiento neto hacia el interior de la célula. En la difusión facilitada, la totalidad del movimiento neto de moléculas a través de la membrana ocurre de la región de alta concentración a la de baja concentración.

El ejemplo más importante de difusión facilitada en el cuerpo lo constituye el desplazamiento de glucosa (azúcar sanguíneo) a través de las membranas de la mayoría de las células. No se esperaría que esta molécula polar, relativamente grande, se difundiera tan rápidamente a través de los poros o regiones lípidas de la membrana. La difusión facilitada a través de la membrana ofrece un mecanismo para suministrar a las células este compuesto esencial.

Transporte activo

No solamente se presenta el fenómeno de algunas moléculas que cruzan las membranas más rápidamente de lo esperado, sino también el de la movilización de algunas de ellas desde una región de baja concentración hasta otra de mayor concentración. Tal movimiento es del todo contrario a lo que se espera de una molécula que se difunde ya que la difusión, por sí sola, no puede conducir a un desplazamiento neto de moléculas cuesta arriba, contra un gradiente de concentración. Para que las moléculas puedan desplazarse contra un gradiente de concentración, debe suministrárseles energía. El movimiento de las moléculas a través de una membrana celular, desde una región de baja concentración hasta otra de mayor concentración, a expensas de la energía proporcionada por reacciones químicas, producidas dentro de la célula, se denomina *transporte activo*.

En la Figura 2-19 se observa un modelo de transportador activo. Si a un lado de una membrana ha de alcanzarse una concentración de moléculas mayor que al otro, éstas deben estar capacitadas para atravesar la membrana con mayor facilidad en una dirección que en la otra. Vimos que en un sistema de difusión facilitada, las reacciones entre la molécula del soluto y el transportador eran simétricas a ambos lados de la membrana. Por el contrario, para que ocurra el transporte activo tales reacciones deben ser asimétricas, permitiéndole así a la molécula del soluto combinarse con un transportador más fácilmente en una superficie que en la otra. Tal asimetría puede lograrse si la molécula del transportador sufre una reacción en una de las superficies de la membrana, que altere su estructura de tal manera que luego reaccione en forma diferente con una molécula del soluto. Si el transportador se combina más fácilmente con la molécula del soluto, decimos que es un *transportador de gran afinidad*; si reacciona con menos rapidez es un *transportador de poca afinidad*. Cuando a ambos lados de la membrana es igual la concentración de moléculas, es mayor el número de moléculas que se combinan en un lado con los transportadores de gran afinidad, que el de las que se combinan con los transportadores de poca afinidad, al otro lado. Hay por consiguiente un flujo neto de moléculas a través de la membrana, y continúa creciendo la concentración en el lado de los transportadores de poca afinidad. Cuando la concentración del lado de poca afinidad ha crecido hasta el punto de igualarse el número de moléculas que atraviesan la membrana en ambas direcciones, se llega al estado de equilibrio, y no se presentan cambios ulteriores en las concentraciones. Tales sistemas de transporte activo pueden alcanzar concentraciones hasta 30 y 50 veces más altas a un lado de la membrana que al otro.

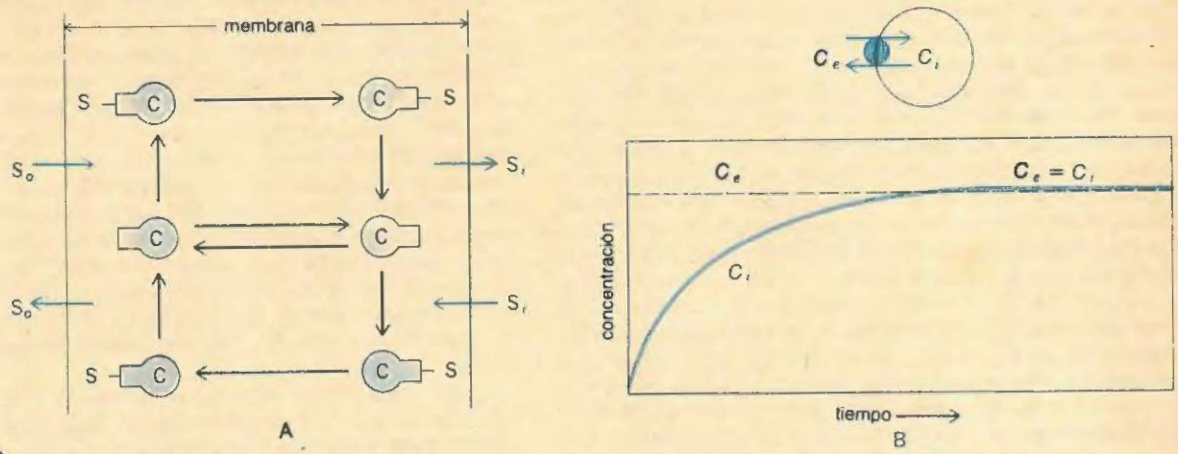


FIGURA 2-18
Difusión facilitada. A modelo de transportadores para la difusión facilitada del soluto S a través de la membrana celular en combinación con la molécula transportadora C. B cambios que con el tiempo se presentan en la concentración intracelular C_i, a consecuencia de la entrada de moléculas por difusión facilitada.

Para cambiar la estructura de un transportador en una superficie de la membrana se requiere energía suministrada por el metabolismo celular. En la superficie opuesta, el transformador puede regresar espontáneamente a su forma origi-

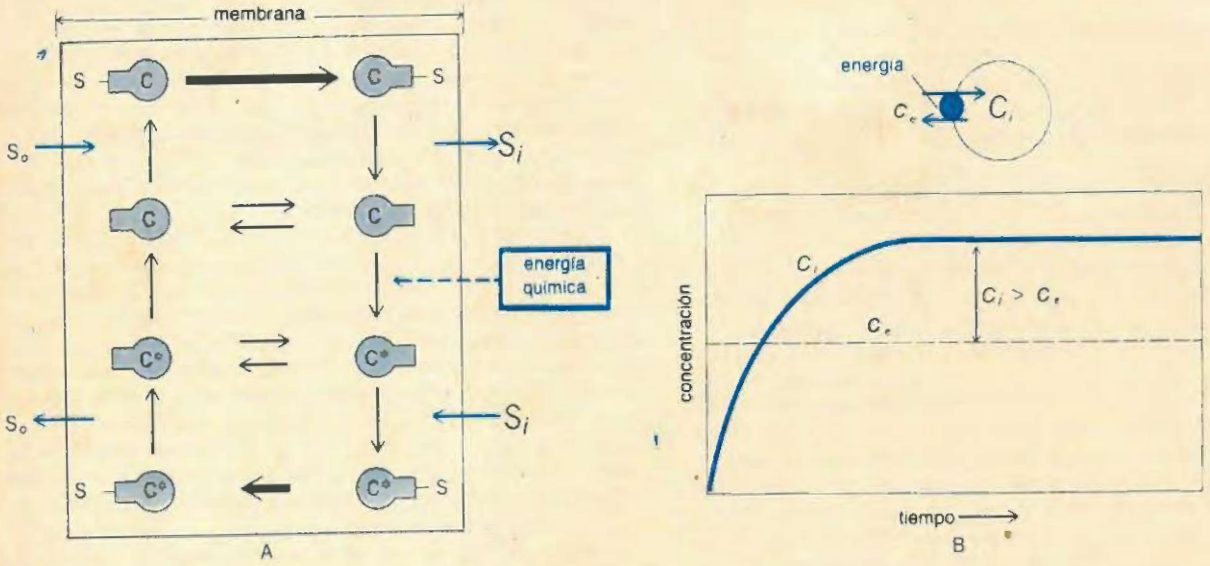


FIGURA 2-19
Transporte activo. A modelo de transportadores para el transporte activo de soluto S a través de la membrana celular en combinación con la molécula transportadora C. La energía química modifica la molécula transportadora C, para convertirla en C*, la cual posee una afinidad menor respecto del soluto a nivel de la superficie interior de la membrana. B Curso temporal de los cambios en la concentración intracelular C_i durante el transporte activo, lo que da como resultado una concentración intracelular de soluto más elevada que la concentración extracelular C_e.

nal, al liberar su soluto. La inhibición de la fuente de energía suministrada por la célula impide que el sistema de transporte activo movilice las moléculas contra un gradiente de concentración. Dado que todavía no se ha aislado ni identificado una molécula transportadora, el mecanismo mediante el cual se liga la energía al sistema de transportadores es todavía asunto de especulación, y es meramente hipotético el modelo presentado anteriormente.

El sistema de transporte activo más importante quizás en el organismo implica el bombeo de iones sodio y potasio a través de las membranas celulares. Los líquidos extracelulares del cuerpo poseen normalmente una concentración de sodio de 144 mmoles/litro, y una concentración de potasio de 4,4 mmoles/litro. En el interior de la célula, las concentraciones respectivas son de 15 y 150 mmoles/litro. Así pues, la concentración de sodio fuera de la célula es aproximadamente 10 veces mayor que la del interior, y la concentración interna de potasio es aproximadamente 35 veces mayor que la externa. El transporte activo del potasio hacia el interior de la célula, y el del sodio en sentido contrario mantienen estos gradientes de concentración. La evidencia experimental indica que estos dos iones utilizan la misma molécula transportadora. Se ha calculado que del 10 al 40 por ciento, como mínimo, de la energía total producida por la célula se utiliza eventualmente para el transporte de los iones sodio y potasio a través de la membrana. Dado que los iones pequeños pueden cruzar así mismo la membrana mediante la difusión a través de los poros, ellos disponen de dos rutas para tal desplazamiento. La actividad eléctrica de las células nerviosas y musculares depende de los movimientos iónicos a través de sus membranas celulares. En un capítulo posterior se explicará la importancia del movimiento iónico pasivo y del transporte iónico activo para la producción de la actividad eléctrica. Todas las moléculas que cruzan membranas mediante el sistema de transporte intervenido lo hacen también generalmente hasta cierto punto por difusión pasiva; la contribución de la difusión al flujo total de las moléculas a través de la membrana es, por lo general, muy pequeña, dada la difusión restringida de las grandes moléculas polares a través de las regiones lípidas de la membrana.

Los aminoácidos son transportados activamente al interior de las células y alcanzan concentraciones intracelulares de 2 a 20 veces mayores que las extracelulares. Los azúcares que entran a la mayoría de las células por difusión facilitada son transportados activamente a través de las paredes del intestino, y en la misma forma llegan al riñón. En este caso, los sistemas de transporte activo desplazan las moléculas de un compartimiento extracelular al interior de la célula, y nuevamente las conducen fuera de ésta para llevarlas a un segundo compartimiento extracelular (Figura 2-20). Mientras el transporte activo puede estar operando a un extremo de la célula para desplazar las moléculas contra un gradiente de concentración, al otro extremo de la misma están saliendo las moléculas por simple difusión o por difusión facilitada hacia un gradiente de concentración, para entrar a un segundo compartimiento extracelular. El resultado neto es un movimiento activo de moléculas, de un compartimiento extracelular de baja concentración a un segundo compartimiento extracelular en que las moléculas tienen un mayor grado de concentración. Tales sistemas de transporte transcelular están comprometidos en la absorción de nutrientes para pasarlos del tracto intestinal a la sangre, y en el transporte de solutos entre los túbulos del riñón y la sangre durante la formación de la orina.

La Figura 2-21 resume las propiedades de la permeabilidad de las membranas celulares. La capacidad de la membrana para servir de barrera selectiva depende (*1*) de la composición lípida de la membrana la cual permite a las moléculas no-polares de todos los tamaños cruzar mediante su disolución en la matriz lípida; (2) de los poros que permiten a las moléculas pequeñas, particularmente a los iones, cruzar sin pasar a través de la matriz lípida; y (*3*) de los sistemas especiales de transporte intervenido que facilitan el desplazamiento de las moléculas polares y iones a través de la matriz lípida. Incapaces de cruzar la membrana son las grandes moléculas polares ionizadas que no pueden disolverse en

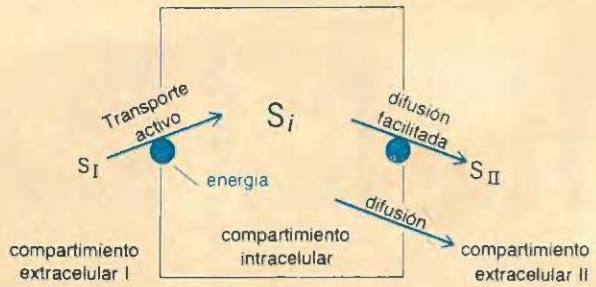


FIGURA 2-20
Transporte activo transcelular entre dos compartimientos extracelulares I y II. El soluto S penetra a la célula por transporte activo desde el compartimiento I, y abandona la célula por difusión o por difusión facilitada partiendo de la elevada concentración intracelular S_i, hacia la concentración más baja $S_{I,I}$ del compartimiento II.

la matriz lípida, y siendo demasiado grandes no pueden pasar a través de los poros, y no interactúan por lo demás, con ningún sistema de transporte intervenido; pero aún esas moléculas pueden entrar a la célula en forma muy lenta mediante la pinocitosis y la fagocitosis.

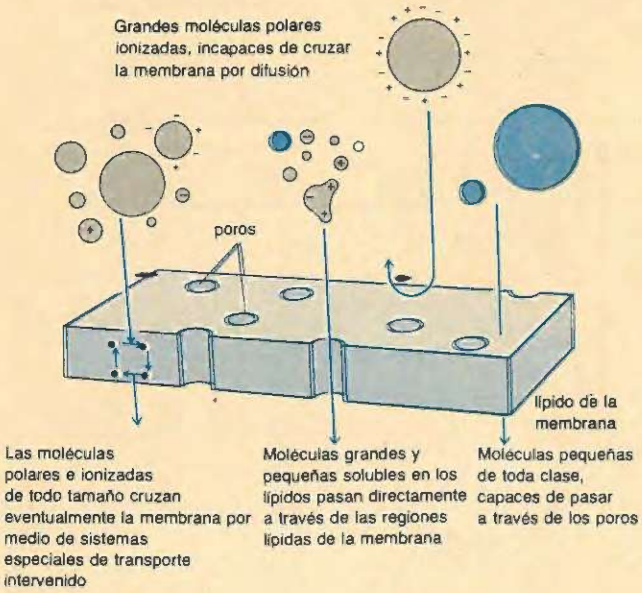


FIGURA 2-21
Resumen de las diversas vías por las cuales las moléculas pueden cruzar las membranas celulares.

Pinocitosis y fagocitosis

Queda todavía por explicar un mecanismo capaz de desplazar las moléculas a través de las membranas. Si se observan detenidamente en el microscopio ciertos tipos de células, puede verse que en la superficie de la célula se forman vesículas pequeñas que se mueven hacia las regiones centrales. Una parte de la membrana celular se invagina y luego se desprende de la superficie formando una vesícula aislada dentro de la célula (Figura 2-22). Este proceso se denomina *pinocitosis* (del griego, beber y célula) si el contenido de la célula es líquido, y *fagocitosis* (del griego, comer y célula) si tal contenido es sólido. Aunque la vesícula lleve consigo al interior de la célula una parte del medio extracelular, el contenido de la vesícula permanece aislado del medio intracelular mediante la membrana. Una vez dentro de la célula, ciertas transformaciones químicas de la membrana o del contenido de la vesícula permiten que el material que hay dentro de ésta se filtre al medio intracelular. Las proteínas y diversos iones parecen incrementar la formación de vesículas en ciertas células, pero se sabe poco acerca de los mecanismos específicos que originan estos cambios dinámicos en la membrana celular. Dado que la cantidad de material que movilizan estos procesos es pequeña, y lenta su tasa de transporte, la pinocitosis y la fagocitosis no constituyen la vía principal de entrada de las moléculas a la célula; proporcionan, sin embargo, un mecanismo mediante el cual moléculas grandes tales como las proteínas y los ácidos nucleicos pueden llegar en cantidades reducidas al interior de una célula. Debido a estos mecanismos, ninguna molécula queda del todo excluida de la célula. La capacidad que tienen los leucocitos sanguíneos para absorber bacterias mediante la fagocitosis suministra al cuerpo un mecanismo de defensa importante para protegerlo contra las infecciones bacterianas. Se lo describirá más ampliamente en el Capítulo 15.

Osmosis

Cuando quiera que haya una diferencia en las concentraciones de agua de ambos lados de la membrana, se presenta un movimiento neto de agua a través de la membrana celular. Si el agua resulta ser la única molécula capaz de desplazarse a través de la membrana, el movimiento neto de entrada o de salida del agua induce cambios en el volumen celular. *Osmosis* es el movimiento neto del agua entre dos compartimientos como resultado de una diferencia en la concentración acuosa, cuando el movimiento del soluto se halla restringido por una barrera (membrana).

¿Cómo puede establecerse a través de una membrana una diferencia en concentración acuosa? Por lo general, se piensa que la concentración de una sustancia en una solución se refiere a la cantidad de soluto que haya en determinado volumen de solvente; por ejemplo, una solución de 1 molar (1 *M*) de glucosa contiene un peso molecular de glucosa en gramos (1 mol), disuelto en una cantidad de agua suficiente para completar un litro de solución. Sin embargo, en esta misma solución, el agua tiene también cierta concentración. Un litro de agua pura pesa alrededor de 1.000 gramos. El peso molecular del agua es 18; por consiguiente, la concentración del agua pura es 1.000/18 = 55,5 moles/ litro. Sin embargo, si se disuelve en agua una molécula de soluto tal como glucosa, la concentración del agua en la solución resultante es inferior a la del agua pura. Cada molécula de soluto agregada a una solución ocupa un elemento de volumen poseído antes por las moléculas de agua. Cuantas más moléculas de soluto se agreguen, tanto mayor es el número de moléculas de agua desplazadas. La Figura 2-23 ilustra la disminución que ocurre en la concentración acuosa como resultado de la adición de soluto. El grado en que disminuye la concentración del agua por la adición de soluto depende del *número* de partículas de soluto en solución y no de la naturaleza química de la molécula del soluto. En realidad, todas las moléculas no tienen un efecto idéntico sobre la disminución de la concentración del agua en una solución. Esto se debe a que las moléculas son de tamaño y carga eléctrica diferentes, factores éstos que producen ligeras diferencias en su interacción con las moléculas del agua. Estos efectos son, sin embargo, pequeños y queda en pie el hecho de que es el número total de moléculas de soluto que hay en la solución y no su naturaleza química, el que determina la concentración del agua. Así, un mol de glucosa agregado a un litro de agua

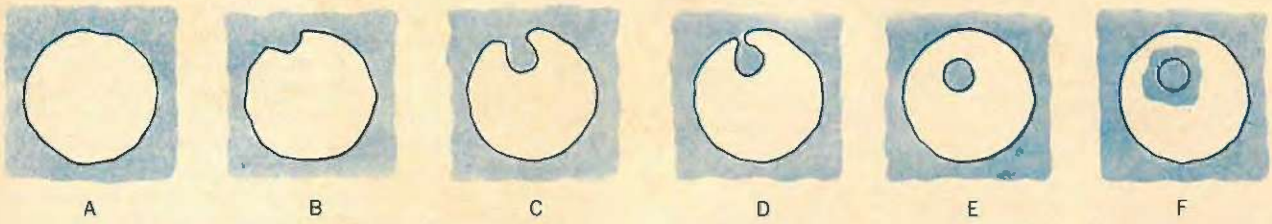


FIGURA 2-22
Secuencia de los cambios de la membrana durante la entrada de material al interior de la célula por pinocitosis o fagocitosis.

disminuye la concentración acuosa aproximadamente en la misma medida en que sucede con un mol de aminoácidos, o un mol de proteína, o de cualquier otra molécula que exista como partícula individual en una solución. Una molécula que se ioniza en solución, tal como el cloruro de sodio, el cual forma los dos iones Na^+ y Cl^-, disminuye la concentración del agua en proporción al número de iones formados. Por consiguiente, un mol de cloruro de sodio disminuye la concentración acuosa dos veces más que un mol de glucosa porque aquel forma dos iones en solución por cada molécula que se adicione.

Puesto que la concentración del agua depende del número de partículas del soluto en solución, y no de sus propiedades químicas, es útil tener un término de concentración que sirva de referencia para todas las partículas de soluto en una solución. La concentración total del soluto en una solución se denomina *osmolaridad*. Un osmol es igual a un mol de una molécula ideal que no se ioniza. De esta manera, una solución de 1 *M* de glucosa tiene una concentración de 1 osmol/litro, pero una solución de 1 *M* de cloruro de sodio contiene 2 osmoles de partículas por litro de solución. Un litro de solución que contenga 1 mol de glucosa y un mol de cloruro de sodio tiene una osmolaridad de 3 osmoles/litro ya que contendría e moles de partículas de soluto. La concentración acuosa en

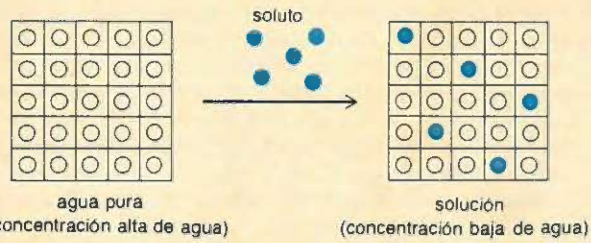


FIGURA 2-23
Disminución en la concentración de agua a consecuencia de la adición de moléculas de soluto.

cualesquiera dos soluciones que tengan la misma osmolaridad es siempre la misma ya que el número total de partículas de soluto es el mismo. Una solución 3 osmolar puede contener 1 mol de glucosa y 1 mol de cloruro de sodio, ó 3 moles de glucosa, o 1½ de moles de cloruro de sodio, o cualquiera otra combinación de solutos, siempre y cuando el número total de partículas sea igual al número de partículas de soluto en una solución 3 *M* de una molécula no ionizable ideal. Aunque la osmolaridad se refiere a la concentración de partículas de soluto en solución, es indirectamente una medida de la concentración del agua en la solución; cuanto *más alta* es la osmolaridad de una solución tanto *más baja* es la concentración del agua.

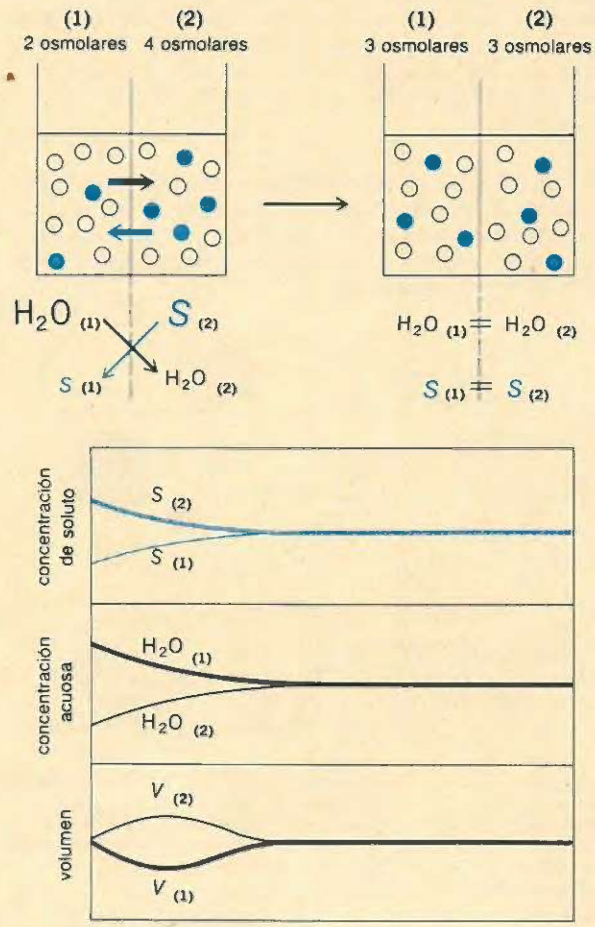


FIGURA 2-24
Cambios en la concentración acuosa, concentración de soluto, y volumen de los compartimientos cuando tanto el agua como el soluto son capaces de difundirse a través de una membrana que separa dos compartimientos que inicialmente contenían concentraciones diferentes de soluto.

La Figura 2-24 presenta dos compartimientos separados por una membrana. La concentración de soluto del compartimiento 2 es más alta (4 osmoles/litro) que la concentración de soluto del compartimiento 1 (2 osmoles/ litro). Existe por tanto un gradiente de concentración de soluto que podría conducir a la difusión neta del soluto del 2 al 1. Esta diferencia en la concentración del soluto indica igualmente una diferencia en la concentración acuosa a través de la membrana: el agua del compartimiento 1 tiene una concentración más alta que el agua del compartimiento 2. Así pues, el agua sufre un movi-

miento neto del compartimiento 1 al 2, en dirección opuesta al movimiento neto del soluto. Si tanto el agua como el soluto pueden cruzar la membrana, el movimiento prosigue en ambas direcciones hasta que se igualan en los dos compartimientos las concentraciones del agua y el soluto. El movimiento del agua que sale del compartimiento 1 y entra al compartimiento 2 disminuye la concentración del agua en el 1 y aumenta la concentración del agua en el 2. Esto tiene asimismo el efecto de concentrar el soluto en el compartimiento 1 y diluir el soluto en el compartimiento 2. Mientras el agua se mueve entre los dos compartimientos, el soluto está difundiéndose en dirección opuesta y tiende también a equilibrar las concentraciones de agua y soluto en los dos compartimientos. El resultado neto es la redistribución del agua y el soluto entre los dos compartimientos, de tal manera que las concentraciones finales de soluto en cada uno de los compartimientos es de 3 osmoles/litro. Sin embargo, los volúmenes finales de los dos compartimientos permanecen sin cambio alguno ya que las moléculas del agua y el soluto meramente han intercambiado posiciones entre los dos compartimientos. Los cambios transitorios en el volumen pueden ocurrir debido a las diferencias en las tasas de desplazamiento del soluto y del agua entre los dos compartimientos.

Si producimos una alteración en este sistema, a saber, la de reemplazar la membrana permeable por otra que, siendo permeable a las moléculas de agua, no lo sea a las del soluto, el resultado final es diferente (Figura 2-25). Inicialmente, como en el ejemplo anterior, se encuentran a través de la membrana los mismos gradientes de concentración. El agua pasa del compartimiento 1 de alta concentración al 2 de baja concentración, pero dado que no puede haber movimiento del soluto en dirección opuesta para compensar el movimiento del agua, debe aumentarse el volumen del compartimiento 2. Puesto que las moléculas del soluto no pueden salir del compartimiento 1, la pérdida de agua en este compartimiento tiene el efecto de aumentar allí la concentración del soluto, y el agua que entra al compartimiento 2 diluye la concentración del soluto. Este sistema llega también al equilibrio cuando se igualan las concentraciones de agua y soluto de los dos compartimientos; sólo entonces resulta el equilibrio de la mera transferencia del agua, y conduce a un cambio en el volumen final de los dos compartimientos. Este ejemplo ilustra la siguiente generalización: para que se produzca un cambio de volumen, debe restringirse el movimiento de las moléculas del soluto mediante una membrana semipermeable. Durante la osmosis, el agua se desplaza siempre de una región de alta concentración acuosa (nivel bajo de soluto, esto es, de concentración osmolar) a una región de baja concentración hídrica (nivel alto de soluto, esto es, de concentración osmolar).

La célula se comporta como un sistema osmótico; está rodeada de una membrana semipermeable de alta permeabilidad al agua, y su citoplasma contiene muchas moléculas que son incapaces de cruzar la membrana celular. Esta es muy elástica y le permite a la célula encogerse y expandirse cuando se halla en medios acuosos de concentraciones diferentes. La constante de permeabilidad de la membrana celular es mayor para el agua que para casi cualquier otra sustancia. Esta alta permeabilidad de la membrana al agua indica que cualquier cambio en la concentración acuosa que rodea una célula conduce rápidamente a un cambio en el volumen celular. Dado que los cambios en el volumen celular se realizan muy rápidamente, para cualquier fin práctico, la concentración del agua dentro de la célula es siempre igual a la concentración del agua en los líquidos extracelulares.

Cuando una célula está en equilibrio osmótico, la concentración del agua es la misma en los dos lados de la membrana. Por consiguiente, la concentración total del soluto (osmolar)

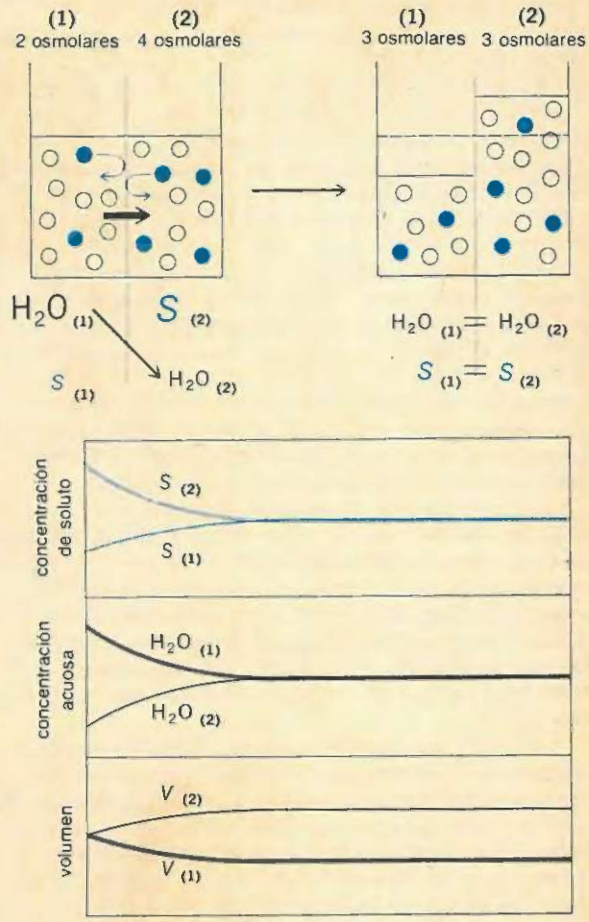


FIGURA 2-25
Cambios en la concentración acuosa, concentración de soluto y volumen de los compartimientos cuando sólo el agua logra difundirse a través de una membrana que separa dos compartimientos que inicialmente contenían concentraciones diferentes de soluto.

en los dos lados de la membrana debe ser también la misma. Cualquier cambio en la concentración del soluto altera igualmente la concentración del agua. Si el soluto no puede cruzar la membrana celular, cualquier cambio en su concentración produce un gradiente de concentración de agua a través de la membrana, conduciendo así a un flujo neto de agua que entra a la célula o sale de ella, y a un cambio en el volumen celular. Así pues, el volumen de una célula depende en última instancia, de la concentración de los solutos no-penetrantes, de ambos lados de la membrana celular.

Aproximadamente el 90 por ciento de los solutos de los líquidos extracelulares del cuerpo son iones sodio y cloruro, los cuales pueden difundirse hacia el interior de la célula a través de los poros de la membrana celular. Sin embargo, la membrana posee un sistema de transporte activo que bombea los iones sodio fuera de la célula, de lo cual se sigue que no haya un movimiento neto de sodio hacia el interior de la célula. El sodio se presenta como si fuera incapaz de cruzar la membrana puesto que por cada ion sodio que entra a la célula, sale otro movilizado por el sistema de transporte activo. Dado que los iones cloruro siguen al sodio por razón de la atracción eléctrica entre las cargas positiva y negativa de los dos iones, tanto los unos como los otros actúan como si fueran solutos no-penetrantes, y cualesquiera cambios en la

concentración del cloruro de sodio fuera de la célula alteran la concentración del agua extracelular y conducen a un cambio en el volumen celular.

En el interior de la célula, las partículas principales de solutos son los iones potasio y cierto número de solutos orgánicos, la mayoría de los cuales son incapaces de cruzar la membrana porque contienen grupos polares o ionizados, los cuales limitan su difusión a través de las partes lípidas de la membrana, y son demasiado grandes para pasar a través de los poros existentes en la membrana. Puesto que los iones potasio pueden filtrarse fuera de la célula pero son transportados activamente al interior de la misma, el efecto neto equivale a no poder cruzar el potasio la membrana. Por consiguiente, el cloruro de sodio que está fuera de la célula y el potasio y los solutos orgánicos que se hallan dentro de ella, representan los principales solutos efectivos no-penetrantes, los cuales determinan las concentraciones de agua a ambos lados de la membrana. Los solutos que no son transportados activamente a través de la membrana, pero que pueden cruzarla por simple difusión, no tienen efecto neto alguno sobre el volumen celular ya que ellos eventualmente alcanzan la misma concentración a ambos lados de la membrana, y tienen por lo tanto el mismo efecto sobre la concentración del agua de ambos lados de la membrana. Son únicamente los solutos que no penetran, o que no penetran efectivamente, los que pueden alterar el volumen celular mediante la producción de un cambio en la concentración del agua a través de la membrana.

Los glóbulos rojos extraídos del organismo y colocados en soluciones que contienen concentraciones diferentes de cloruro de sodio, cambian su volumen en cada solución según la concentración de agua que haya dentro de la célula, en relación con la concentración que haya fuera de ella (Figura 2-26). Si es mayor la concentración de agua fuera de la célula, el agua se desplaza hacia el interior de la célula, y ésta se abulta. La célula se encoge si la concentración de agua es inferior en su rededor. Comparando el volumen de la célula, tal como ésta existe en el cuerpo, con el volumen en cada una de las soluciones de cloruro de sodio, puede determinarse la concentración de la solución del cloruro de sodio en que el volumen celular permanece igual al que se da cuando la célula está rodeada por los líquidos corporales. Esta solución debe tener entonces el mismo número de partículas de soluto no-penetrantes que contiene el glóbulo rojo. Se dice que tal solución debe ser *isotónica* con las células. Una solución

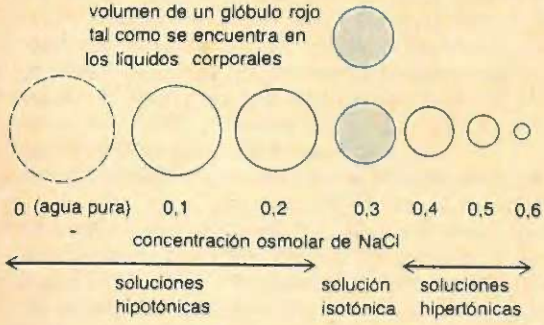


FIGURA 2-26
Comparación del volumen de un glóbulo rojo en soluciones de diferentes concentraciones de cloruro de sodio con el volumen del glóbulo rojo rodeado de líquidos corporales.

isotónica es cualquier solución cuyo volumen celular permanece igual al que poseía cuando estaba rodeada de líquidos corporales. Las soluciones en que se hinchan las células se

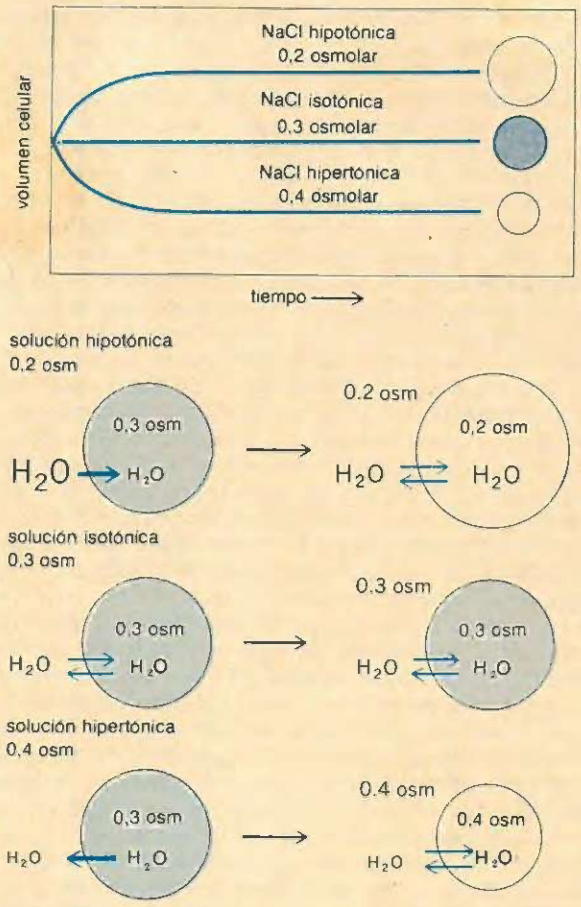


FIGURA 2-27
Cambios en el volumen celular originados en la difusión del agua cuando se coloca una célula en soluciones hipotónica, isotónica o hipertónica de cloruro de sodio.

denominan *hipotónicas* (Figura 2-27). Los términos isotónico, hipotónico e hipertónico expresan los efectos de las soluciones sobre el volumen de cualquier célula en comparación con su volumen inicial.

En el ejemplo anteriormente citado, una solución de cloruro de sodio de 0,15 *M* demostró ser isotónica con los glóbulos rojos humanos; su concentración osmolar es de 0,3 osmoles/ litro. Cualquier otra solución que contenga 0,3 osmoles/ litro de solutos *no-penetrantes* será isotónica respecto de la misma célula. Pero si se coloca una célula en una solución 0,3 osmolar de soluto *penetrante*, la célula se hincha y revienta tal como si hubiera sido colocada en agua pura, puesto que el soluto es capaz de penetrar a la célula y, en tal caso, el efecto que produce de disminuir la concentración acuosa intracelular es igual al que causa en el agua extracelular. La diferencia en la concentración de agua que hace hinchar la célula se debe a la presencia de solutos adicionales no-penetrantes, dentro de la célula.

Un glóbulo rojo colocado en agua pura, la cual es una solución hipotónica, se hincha hasta reventar. Tal célula nunca podrá alcanzar un volumen estable porque no hay moléculas de soluto en el medio extracelular; por consiguiente, el agua intracelular que contiene moléculas de soluto, tiene siempre una concentración menor que la del agua extracelular. Al crecer más y más el volumen celular, la membrana se hace cada vez más permeable hasta que escapan

aún las moléculas de hemoglobina, pérdida que se denomina *hemólisis osmótica*. Puesto que los glóbulos rojos se hemolizarían si se inyectara agua en un vaso sanguíneo, las soluciones que hayan de inyectarse en la corriente sanguínea deben ser casi isotónicas con la sangre. La mayoría de los fármacos que se le inyectan al organismo se disuelven en salina isotónica (solución de cloruro de sodio).

Como veremos en capítulos posteriores, la concentración acuosa de los líquidos corporales se mantiene en forma casi constante. Los riñones, al regular la excreción de agua y solutos en la orina, son ordinariamente responsables de mantener la osmolaridad de los líquidos corporales.

Estructura de la membrana

Hemos anotado ya que las moléculas no-polares (solubles en los lípidos) se difunden hacia el interior de las células más rápidamente que las moléculas que poseen numerosos grupos polares o ionizados. Esta observación indica claramente que la barrera de la superficie de la célula está compuesta de lípidos. La solubilidad de una molécula en esta superficie lípida determina la facilidad con que la molécula puede entrar a la célula. El análisis químico de membranas plásmicas aisladas de cierta variedad de células, ha demostrado que los lípidos son, en verdad, uno de los componentes principales de la estructura de la membrana, constituyendo aproximadamente el 50 por ciento del peso seco de la membrana.

La mayoría de los lípidos presentes en la membrana son fosfolípidos (ver Capítulo 1), los cuales poseen una estructura bimodal en cuanto un extremo de la molécula está eléctricamente cargado, mientras el extremo de ácido graso es no-polar. El extremo polar del fosfolípido ha de interactuar eléctricamente con otras moléculas polares, incluyendo el agua, y las cadenas de ácidos grasos tenderán a asociarse unas con otras, al igual que con otras moléculas no polares. Por consiguiente, cuando los fosfolípidos están mezclados en agua, tienden a asociarse en un patrón regular (Figura 2-28), basado en las propiedades físicas de los extremos polares y no-polares de las moléculas. Se forma entonces una serie de capas del espesor de dos moléculas de fosfolípidos, en la cual los extremos polares de las moléculas se orientan hacia las moléculas acuosas polares, y las cadenas no-polares de ácidos grasos se orientan hacia el interior de este doble estrato.

Los fosfolípidos de las membranas celulares parecen estar organizados en un estrato simple bimolecular, similar a los que se forman espontáneamente en las mezclas acuosas de fosfolípidos. La forma estructural no implica, por lo tanto, necesariamente una colocación mecánica de cada molécula en una posición fija dentro de la estructura. Las células sólo requieren capacidad de sintetizar moléculas individuales, las cuales se agregan luego espontáneamente, según sus propiedades químicas y físicas individuales, para formar estructuras multimoleculares.

Además del fosfolípido, las membranas superficiales que rodean la célula contienen igualmente colesterol, que es un esteroide. El colesterol es un lípido no-polar, sin carga, del cual se cree que reside entre las cadenas de ácidos grasos de los fosfolípidos, y mantiene las cadenas de ácidos grasos unidas en forma más libre y flexible.

Las propiedades físicas del doble estrato de fosfolípidos han sido estudiadas ampliamente, y se ha encontrado que tienen características de permeabilidad muy semejantes a las de la membrana intacta de la célula, incluyendo una permeabilidad muy alta respecto del agua. La molécula de agua, aunque polar y no-soluble en los lípidos, resulta ser suficientemente pequeña, de un diámetro aproximado de 3 Å , para

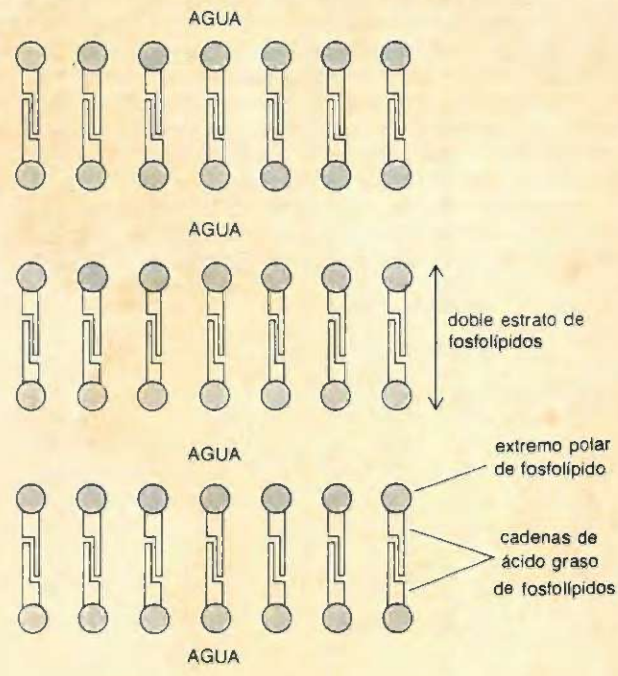


FIGURA 2-28
Organización en dos estratos de las moléculas de fosfolípidos en agua.

pasar a través de los espacios que hay entre las cadenas laterales de ácidos grasos existentes en la membrana. La alta permeabilidad de las membranas respecto de ciertos iones, y los procesos de transporte intervenido no pueden, sin embargo, explicarse por las solas propiedades del doble estrato de fosfolípidos.

El segundo entre los componentes principales de las membranas celulares aisladas es la proteína, la cual explica la mayor parte del peso seco no-lípido restante de la membrana. Ya que las proteínas contienen muchas cadenas laterales de aminoácidos cargados y polares, es lógico suponer que estos grupos cargados se asociarían con las moléculas polares de agua y los extremos polares de los fosfolípidos. En vista de esto, Danielli propuso en 1935 un modelo para explicar la estructura de las membranas celulares (Figura 2-29), el cual consistía en un estrato bimolecular de fosfolípidos, cubierto en sus dos superficies por una capa de proteínas.

En el microscopio electrónico, la membrana celular aparece como una línea muy fina ubicada en la superficie de la célula, de un espesor aproximado de 75Å. Usando una gran amplificación, la línea puede resolverse en dos líneas obscuras, separadas por un espacio interior claro (Figura 2-30). Se cree que los metales pesados que se utilizan para aumentar el contraste de las micrografías electrónicas, reaccionan fuertemente con las proteínas cargadas, y los extremos polares de las moléculas de los fosfolípidos, pero no se combinan en grandes cantidades con las cadenas lípidas de hidrocarburos no-polares. Esto indica que las dos líneas obscuras representan los estratos proteicos y los extremos polares de los fosfolípidos; el espacio claro de la línea central corresponde a las cadenas lípidas de los ácidos grasos. Las membranas que rodean los organelos del citoplasma de la célula presentan la misma estructura de tres capas. El aspecto similar de todas las membranas de la célula ha conducido a la *hipótesis de la membrana unitaria*, la cual establece que todas las membranas están compuestas de estratos proteicos y lípidos organizados en un patrón semejante al del modelo de Danielli.

Aunque se ha descubierto que todas las membranas contienen fosfolípidos y proteínas, no todas ellas tienen los mismos tipos de moléculas de lípidos y proteínas, o las mismas proporciones relativas de estas dos clases de moléculas. Estas diferencias en la composición química reflejan las diferentes propiedades funcionales de las membranas que se encuentran en las diferentes regiones de la célula y que rodean los distintos tipos de células.

En los últimos años, la información reciente acerca de las propiedades de los lípidos y las proteínas de las membranas celulares ha impuesto algunas modificaciones al modelo estructural de la membrana, propuesto por Danielli. Estas modificaciones destacan la estructura notablemente dinámica de las membranas celulares. El modelo lípido de dos estratos, propuesto por Danielli (Figura 2-29), da la impresión de una de las cadenas laterales no-polares de aminoácidos se halla en un área de la molécula, y las cadenas laterales polares en otra, produciendo así una distribución bimodal de regiones cargadas y no-cargadas dentro de la molécula. En lugar de yacer en forma plana sobre las superficies de los fosfolípidos, se cree actualmente que estas proteínas están adheridas a la membrana, de tal manera que la parte no-polar de la molécula interactúa con las cadenas no-polares de ácidos grasos, y el extremo polar de la proteína está expuesto al medio acuoso agrupación rígida y ordenada de cadenas paralelas de ácidos grasos, perpendiculares a la superficie de la membrana. Ahora parece ser que las cadenas de ácidos grasos no tienen una configuración rígida sino realmente movediza, de tal manera que el interior de la membrana se halla en un estado casi líquido, las cadenas de ácidos grasos se mueven hacia atrás y hacia adelante, pero los extremos polares de los fosfolípidos mantienen una organización cristalina en cada superficie de la membrana. En efecto, toda la molécula del fosfolípido parece estar capacitada para moverse lateralmente dentro de los planos superficiales de la membrana. El doble estrato de fosfolípidos de la membrana es por lo tanto realmente una estructura de gran movilidad y fluidez, dotada de la característica de un cristal líquido. Hay evidencia creciente de que este estado fluido de los líquidos de la membrana es esencial para

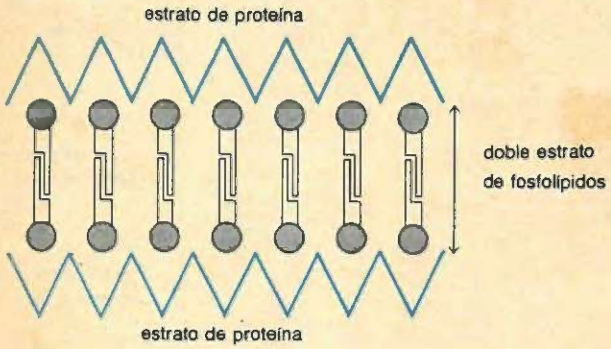


FIGURA 2-29
Modelo de Danielli para la estructura de la membrana.

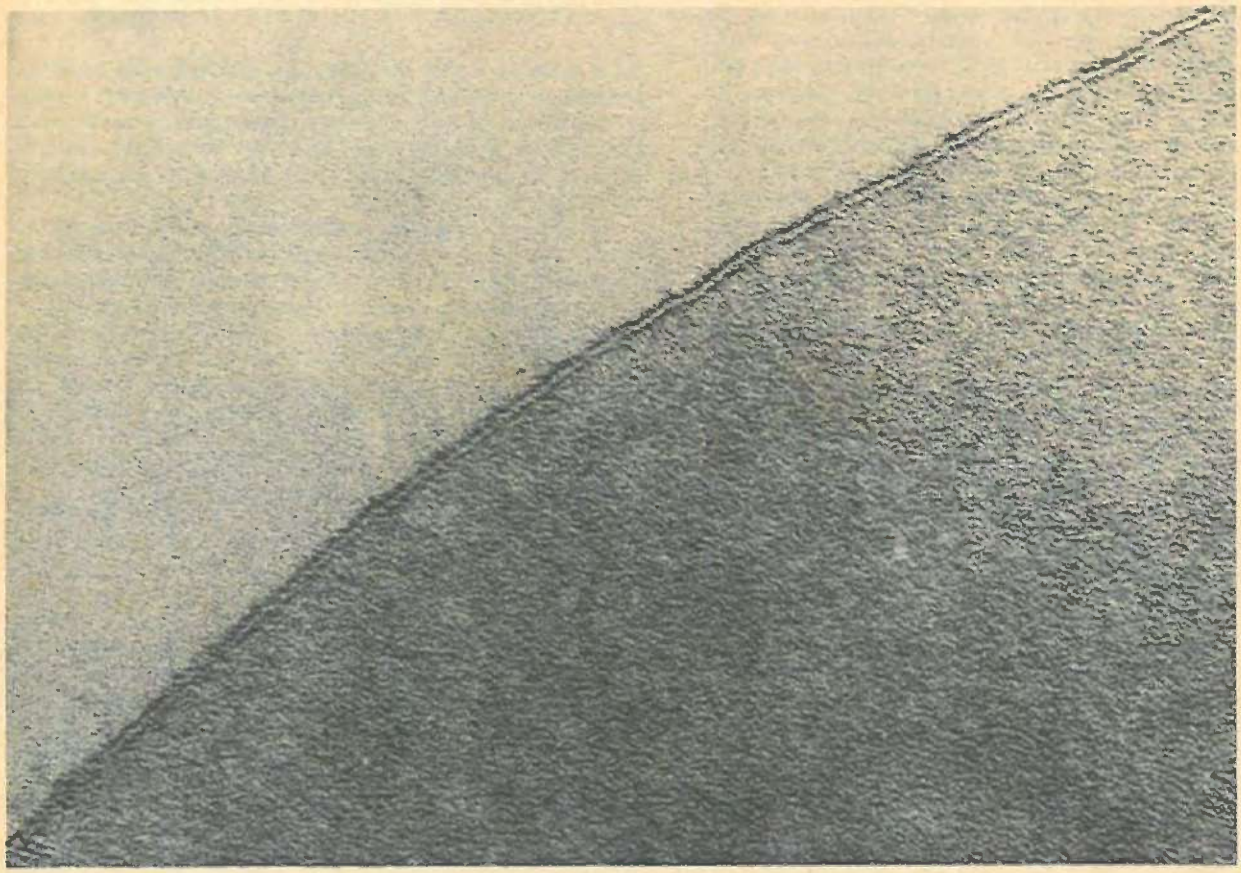


FIGURA 2-30
Micrografía electrónica de la membrana de un glóbulo rojo humano. (*De J. D. Robertson, en Michael Locke (ed.), "Cell Membranes in Development", Academic Press, Inc., New York*, 1964.)

la operación de los diversos sistemas de transporte intervenido que implican movimiento de transportadores dentro de la membrana.

El desarrollo de métodos cada vez más refinados para aislar y estudiar la estructura de la molécula proteica ha conducido asimismo a una modificación considerable de nuestro concepto acerca de la organización de las moléculas proteicas en la membrana. Exactamente como los fosfolípidos poseen una estructura bimodal de extremos polares y en las dos superficies de la membrana (Figura 2-31). Algunas de las proteínas se extienden a través de toda la membrana y tienen parte de su estructura expuesta sobre las dos superficies; otras se hallan solamente en la superficie externa o en la interna. Las proteínas, en su gran mayoría, no están ancladas en la membrana en una posición fija, antes bien, son libres de moverse a lo largo de la superficie de la membrana, en la misma forma en que las moléculas de los fosfolípidos son

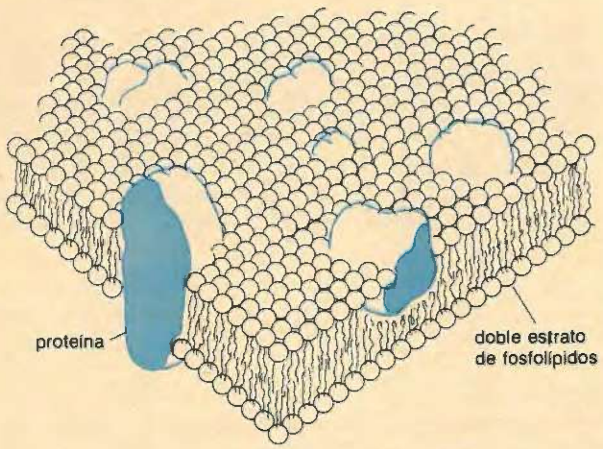


FIGURA 2-31
Modelo de mosaico de fluidos de la membrana celular. *(Adaptado de Singer y Nicolson, Science,* **175:** *723. Copyright 1972 por the American Association for the Advancement of Science.)*

capaces de soportar movimiento lateral. Las proteínas de la membrana parecen por lo tanto flotar en un mar de lípidos y formar un patrón de mosaico sobre la superficie de la membrana.

Aunque los huecos o poros de la membrana no han sido identificados en el microscopio electrónico, algunas de las proteínas que se extienden a todo lo largo de la membrana, pueden suministrar los canales que permiten a iones tales como sodio, potasio y cloruro cruzar rápidamente las membranas celulares. La presencia de cadenas laterales cargadas positivamente en las proteínas que tapizan estos canales puede proporcionar un tipo de poro polar que sería selectivo respecto de los iones cloruro, cargados negativamente, pero excluiría los iones positivos, y los canales de diversas formas, cargados negativamente, distinguirían entre los iones sodio y potasio con base en su tamaño iónico.

La membrana del glóbulo rojo ha sido la más ampliamente estudiada debido a la facilidad con que se la puede aislar por medio de hemólisis osmótica. En las membranas de los glóbulos rojos se han identificado por lo menos 20 proteínas diferentes, y es probable que haya otras proteínas adicionales en cantidades muy reducidas. La distribución de las proteínas en estas membranas es completamente asimétrica, y en la superficie externa se encuentran tipos diferentes de los de la superficie interna. Parece además que en la superficie interna existe un número considerablemente mayor de proteínas, en comparación con la externa. Esta distribución asimétrica de las proteínas guarda consistencia con el conocido funcionamiento asimétrico de las membranas celulares, tal como el transporte activo de las diversas sustancias a través de la membrana en una dirección específica.

Además de los lípidos y proteínas que se encuentran en todas las membranas, la membrana posee por lo general cantidades reducidas de carbohidrato. Este se halla adherido a las proteínas (glicoproteínas) y está localizado solamente en la superficie exterior de la membrana. Estos carbohidratos se asocian con los sitios de enlace de la superficie de la membrana para los virus y diversas sustancias químicas, tales como las hormonas, las cuales modifican la función celular. Además, estos carbohidratos están comprometidos en la acumulación de células para formar tejidos, y en el reconocimiento de células extrañas que puedan entrar al organismo. Las superficies de las células cancerosas presentan diferencias químicas respecto de las células normales; tales diferencias se relacionan con la facilidad de estas células para separarse de aquellas que las rodean, y emigrar a través del cuerpo e invadir los tejidos normales.

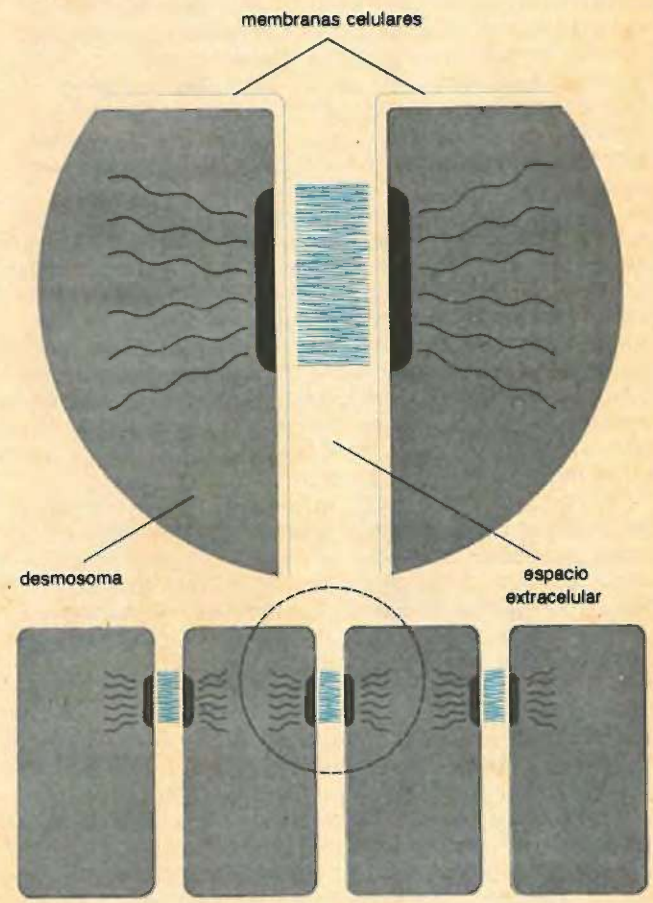


FIGURA 2-32
Diagrama esquemático de una estructura de desmosoma que enlaza dos células. Las membranas de las células adyacentes no están en contacto, en la región del desmosoma.

Uniones de la membrana

Además, de proporcionar una barrera a los movimientos de las moléculas entre los medios intra y extracelular, las mem-

branas celulares participan igualmente en las interacciones de las células entre sí, para formar tejidos organizados. Algunas células, en particular las de la sangre, no se asocian con otras células sino más bien permanecen independientes, suspendidas en un líquido, el plasma sanguíneo. La mayoría de las células están, sin embargo, íntimamente agrupadas para formar tejidos y órganos, y no son libres de andar flotando por el cuerpo. Pero aún las células de tejidos organizados no se encuentran en agrupaciones de tanta cohesión que las superficies celulares adyacentes queden en contacto directo entre sí. Por lo general, existe una separación de un mínimo de 200 Å entre las membranas opuestas de células adyacentes; tal espacio está lleno de líquido extracelular y proporciona la vía para la difusión extracelular de sustancias dentro de un tejido.

Es poco lo que sabemos acerca de las fuerzas que organizan las células en tejidos y órganos; parecen sin embargo, depender en parte de la capacidad de la superficie celular para reconocer las células de tipo similar y asociarse con ellas. De esta manera, al disociar entre sí las células del riñón de tal suerte que formen una suspensión de células libres, y colocarlas luego en una cámara esterilizada de vidrio, con nutrientes apropiados, siguen viviendo y creciendo y, lo que es más importante, organizándose en estructuras tubulares que se asemejan a la estructura organizada del riñón. Si se mezcla una suspensión de células disociadas del hígado y el riñón en un mismo cultivo de tejidos, no solamente continúan creciendo ambos tipos de células, sino también empiezan a asociarse con células de su mismo tipo y llegan a organizarse en agrupaciones separadas de tejido renal y hepático.

Algunos tejidos pueden desintegrarse en sus células individuales mediante procesos relativamente delicados como el de agitar el tejido en un medio del cual se han extraído los iones calcio. La ausencia de iones calcio en el medio extracelular disminuye la capacidad de algunas células para adherir unas a otras, lo cual indica la posibilidad de que el ion calcio, doblemente cargado, Ca^{2+}, actúe como puente entre las células mediante su combinación con los grupos cargados negativamente de las superficies celulares adyacentes. Muchos tipos de células requieren, sin embargo, procedimientos químicos más drásticos que las separen de sus vecinas.

El microscopio electrónico ha revelado que cierta variedad de células se encuentran físicamente unidas mediante tipos especializados de unión. Un tipo de unión especial conocido como *desmosoma* (del griego *desmos*, enlace) aparece ilustrado en la Figura 2-32. Este tipo de unión se encuentra entre las células de la piel y del músculo cardíaco, como también en cierta variedad de otros tejidos del cuerpo. El desmosoma consta de dos membranas opuestas que permanecen separadas a una distancia de 200 Å, pero presentan una densa acumulación de materia a cada lado de la superficie de la membrana y algún material denso entre las dos membranas. Además, las fibras se extienden desde la superficie interna de la membrana, al interior del citoplasma, y parecen incrementar la estabilidad estructural del desmosoma. Aparentemente, la función del desmosoma es la de mantener sujetas las células adyacentes de áreas que están sometidas a una tensión considerable, como sucede en la piel y el músculo cardíaco. Los desmosomas tienen, por lo general, aspecto de disco y por tal motivo se los ha asimilado a los remaches o puntos de soldadura, como medio de enlace entre las células.

Otro tipo de unión de membranas se encuentra en las células epiteliales que tapizan la superficie de las cavidades internas del cuerpo, tales como el revestimiento del tracto intestinal. Tal estrato epitelial de células separa, por lo general, dos compartimientos que poseen composiciones químicas diferentes; así, el epitelio intestinal yace entre la luz del tracto intestinal que contiene los productos de la digestión de

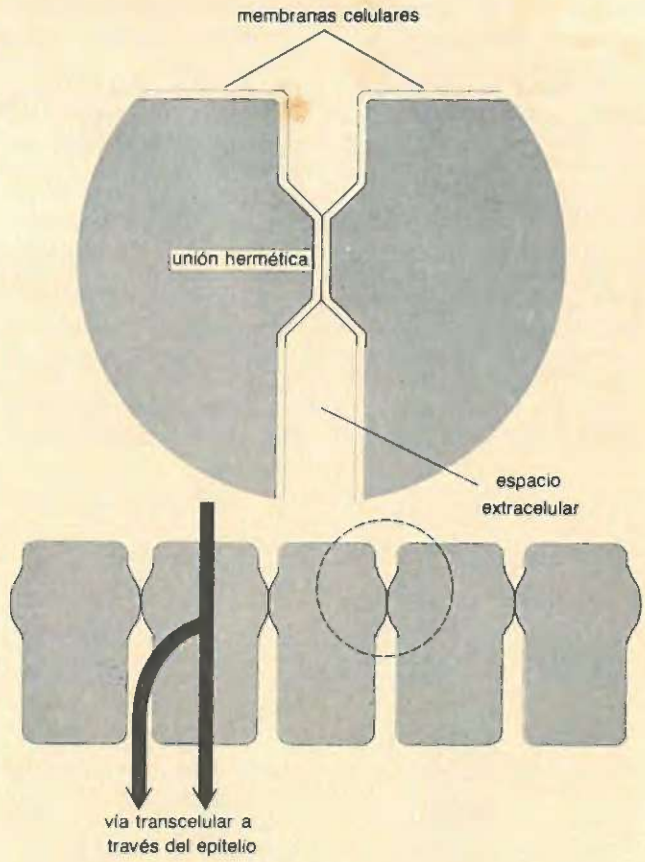


FIGURA 2-33
Diagrama esquemático de la estructura de uniones herméticas que enlaza dos células. Las membranas de las células adyacentes se hallan en contacto formando una barrera impermeable a través del estrato de células epiteliales. Todas las moléculas que cruzan este estrato deben pasar a través de las células (flecha).

los alimentos y los vasos sanguíneos que pasan por debajo del estrato epitelial. Estas capas epiteliales intervienen por lo general en el paso de moléculas entre los dos compartimientos. Se observó anteriormente que la mayoría de las células están separadas entre sí por un espacio mínimo de 200 Å, el cual está lleno de líquido extracelular. Sin embargo, tal estrato de células constituiría una barrera muy permeable que podría permitir que aún las grandes moléculas de proteína se difundieran entre los dos compartimientos pasando por entre células adyacentes. De hecho, sin embargo, el epitelio intestinal de un adulto es impermeable a la proteína, y la razón la constituye la presencia de un tipo especial de unión que empalma estas células epiteliales cerca de su borde luminal. Estas uniones, denominadas *uniones herméticas*, (Figura 2-33) constituyen la fusión real de las dos membranas celulares adyacentes, de tal manera que no queda ningún espacio entre las células adyacentes de la región de la unión hermética. Este tipo de unión se extiende alrededor de toda la circunferencia de la célula y cierra efectivamente la ruta extracelular al paso de moléculas entre las células epiteliales. Por lo tanto, para poder atravesar el epitelio, una molécula debe en primer lugar cruzar la membrana celular de una célula epitelial, pasar luego a través del citoplasma, y salir a través de la membrana, por el lado opuesto de la célula. La unión hermética, por lo tanto, además de ayudar a mantener unidas las células, sella igualmente el paso entre células adyacentes.

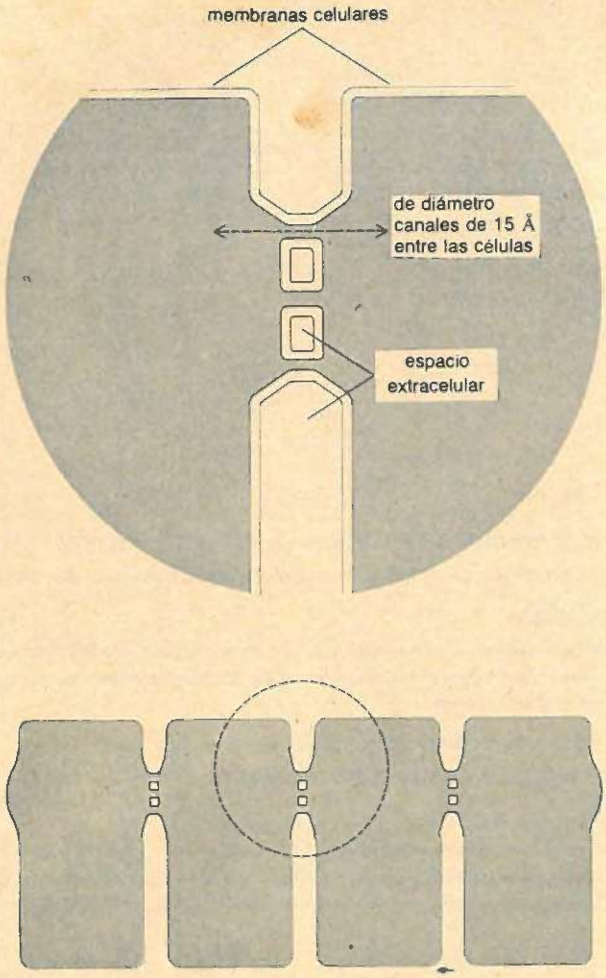


FIGURA 2-34
Diagrama esquemático de la estructura de uniones espaciosas entre las células. Las membranas de las células adyacentes se unen hasta formar canales de un diámetro de 15 Å entre los citoplasmas de las células así conectadas.

Cuando por medio de una micropipeta insertada en una célula se le inyecta a ésta una molécula respecto de la cual la membrana celular es impermeable, dicha molécula permanece dentro de la célula y no puede pasar a otras células adyacentes. Si este experimento se realiza, sin embargo, en ciertos tipos de células, la molécula marcada aparece en la célula adyacente a aquella en que se inyectó, pero no en el medio extracelular; esto indica que hay un canal directo que conecta el citoplasma de las dos células. El microscopio electrónico ha revelado una estructura en estos tipos de células conocida como *unión espaciosa* (Figura 2-34) que es una estructura intermedia entre un desmosoma y una unión hermética. En la región de la unión espaciosa las dos membranas celulares opuestas se acercan mutuamente hasta una distancia de 20 a 40 Å , pero no aparecen fusionadas como en el caso de la unión hermética. Unos canales pequeños de un diámetro aproximado de 15 Å se extienden a través de este espacio reducido y conectan directamente el citoplasma de las dos células. El diámetro reducido de estos canales limita el tamaño de las moléculas que pueden pasar entre las células conectadas, lográndolo tan sólo las moléculas pequeñas y iones tales como el sodio y el potasio, pero excluyéndose el intercambio de grandes moléculas de proteína. Cierta variedad de tipos celulares posee uniones espaciosas, incluyendo las células del músculo del corazón y las células del músculo liso que rodean varias cavidades huecas del cuerpo como los vasos sanguíneos y el tracto intestinal. Como veremos en el Capítulo 8, las uniones espaciosas tienen en estas células un papel muy importante en la transmisión de la actividad eléctrica entre las células adyacentes de los músculos liso y cardíaco. Las uniones espaciosas no se presentan entre las células del músculo esquelético.

Energía

Determinantes de las tasas de reacción química

Concentración química: ley de acción de masas/Energía de activación

Enzimas

Mecanismos de acción enzimática/Coenzimas/*Vitaminas*/Regulación de las reacciones de intervención enzimática/Regulación de las vías metabólicas multienzimáticas

ATP y transferencia celular de energía

El papel del ATP/Mitocondrios/Fosforilación oxidativa

Vías metabólicas

Metabolismo de los carbohidratos/*Glicólisis*/*El ciclo de Krebs*/*Síntesis y almacenamiento de glucosa*/Metabolismo de los lípidos/Metabolismo de las proteínas/Interconversión de carbohidrato, lípido y proteína/Fotosíntesis

3

Energía y metabolismo celular

La palabra *metabolismo* (del griego: cambio) se refiere al conjunto total de reacciones químicas que ocurren dentro de un organismo vivo. El proceso general del metabolismo consta en gran parte de dos clases generalizadas de reacciones químicas: aquéllas que originan la fragmentación de una molécula en partes cada vez más pequeñas, conocidas como *reacciones degradativas* o *catabólicas*, y aquéllas que reunen los pequeños fragmentos moleculares para formar moléculas mayores, conocidas como *reacciones sintéticas* o *anabólicas*.

La composición molecular de una célula está sujeta a una transformación continua al desintegrarse algunas moléculas mientras se sintetizan otras del mismo tipo. Virtualmente todos los componentes orgánicos de una célula se degradan y se reemplazan con nuevas moléculas en un período de tiempo corto, si se lo compara con el promedio de vida de la célula. Algunas moléculas son reemplazadas a intervalos de pocos minutos mientras otras pueden necesitar años para ser reemplazadas completamente por moléculas de síntesis reciente. En términos químicos, ninguna persona tiene la misma composición al medio día que a las 8 de la mañana, ya que aún durante este período corto de tiempo gran parte de la estructura del cuerpo ha sido desechada y reemplazada por moléculas nuevamente sintetizadas. En los adultos, la composición del cuerpo se encuentra en un estado de *equilibrio dinámico* en que las tasas de síntesis y degradación química se hallan balanceadas. Debido a este cambio molecular con-

tínuo, cualquier factor que produzca una perturbación en el equilibrio entre el catabolismo y el anabolismo puede conducir a la destrucción de la célula o al crecimiento anormal de la misma.

Hay igualmente una continua degradación de aquellas moléculas orgánicas que liberan energía química. Esta energía la utiliza la célula para mantener su estructura y su función de sintetizar moléculas, para la contracción muscular y transporte activo de otras moléculas a través de las membranas celulares, y para mantener la temperatura corporal.

Aunque cada tipo de célula posee una composición y metabolismo ligeramente diferentes, todas las células son similares en cuanto logran liberar y utilizar energía química. La mayoría de las células son asimismo capaces de sintetizar y degradar carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. En este capítulo centraremos nuestra atención en tres aspectos básicos del metabolismo: (*1*) Los mecanismos para alcanzar tipos altamente especializados de reacciones químicas dentro de una célula. La mayoría de las moléculas orgánicas no son de fácil reacción química en el tubo de ensayo, aunque dentro de la célula se producen centenares de reacciones químicas diferentes en forma simultánea y ordenada. ¿Cómo se realizan estas transformaciones? (*2*) Los mecanismos para liberar energía de las moléculas y hacer que esté disponible para el desempeño de las funciones celulares. (*3*) Los mecanismos para la regulación de las reacciones químicas dentro de la célula. ¿Cómo se mantienen en equilibrio las tasas de catabolismo y anabolismo? ¿De qué manera se encuentran o disminuyen las tasas de producción de energía para satisfacer las demandas variables de la misma por parte de la célula durante los diferentes estados de actividad?

Antes de considerar los tipos específicos de reacciones químicas que ocurren en una célula, debemos examinar algunas de las propiedades básicas comunes a todas las reacciones químicas, sea que éstas se presenten en la célula viva o en un tubo de ensayo. En la reacción entre los elementos hidrógeno y oxígeno para formar una molécula de agua

$$\underset{\text{Hidrógeno}}{H{-}H} + \underset{\text{Oxígeno}}{O} \longrightarrow \underset{\text{Agua}}{H{-}O{-}H}$$

se ha roto el enlace químico que une los dos átomos de hidrógeno y se han formado dos nuevos enlaces químicos entre los átomos de hidrógeno y oxígeno. Este proceso de ruptura de los enlaces químicos entre los átomos y la formación de nuevos conjuntos de enlaces es la característica primaria de una reacción química. Una molécula de agua puede formarse también mediante una reacción entre dos moléculas que contienen hidrógeno y oxígeno, por ejemplo, la reacción entre un alcohol y el ácido acético:

$$\underset{\text{Metanol}}{CH_3O{-}H} + \underset{\text{Acido acético}}{HO{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3} \longrightarrow \underset{\text{Acetato metilo}}{CH_3O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}CH_3} + \underset{\text{Agua}}{HO{-}H}$$

Aquí se rompen nuevamente los enlaces químicos entre los átomos y se establecen nuevos enlaces. El H– procedente del alcohol se combina con el HO– del ácido acético para formar agua. Las moléculas que toman parte en esta reacción están compuestas de muchos átomos que tienen muchos conjuntos diferentes de enlaces químicos. La ruptura de estos enlaces y su reagrupación para formar nuevas combinaciones puede ocurrir en varias formas diferentes. La determinación de los enlaces que se rompen y el tipo de enlaces nuevos que han de formarse dependen de la geometría de las moléculas, y de la distribución de la energía en éstas al tiempo de efectuarse la reacción. El concepto de energía es la clave para la comprensión de las propiedades de las reacciones químicas y en última instancia, de las propiedades de las células vivas.

Energía

Todos los cambios físicos y químicos implican una redistribución de la energía. Pero,¿qué es la energía? No es un "objeto" que pueda describirse en los términos de tamaño, forma, o masa que se utilizan para describir las propiedades físicas estáticas de la materia. Es definible únicamente en términos dinámicos; específicamente, como capacidad de producir un cambio. La presencia de energía no se revela ciertamente sino tan sólo cuando se está operando un cambio. De acuerdo a esto, la energía se define como la capacidad de producir cambio o, más precisamente, de desarrollar trabajo. El trabajo es, por consiguiente, una medida de la energía, y su magnitud puede medirse en términos de las fuerzas que actúan sobre la materia de los desplazamientos de ésta. Cuando quiera que ocurra un cambio en un sistema, ha de haber transferencia de energía de una a otra parte del sistema, pero aunque la energía se transfiera entre las diferentes partes de un sistema durante el cambio físico o químico, el contenido total de energía del sistema permanece constante. Que la energía no se cree ni se destruya durante un proceso físico o químico, constituye uno de los axiomas más importantes de la ciencia, conocido como *primera ley de la termodinámica* o, más generalmente, como *ley de la conservación de la energía*.

El contenido total de energía de cualquier objeto físico consta de dos componentes: la energía que está asociada al objeto por razón de su movimiento, conocida como *energía cinética*; y la energía asociada con el objeto por razón de su posición o estructura interna, llamada *energía potencial*. La cantidad de energía cinética de un objeto en movimiento se determina por su masa y velocidad. Cuanto más rápidamente se mueve un objeto, tanto mayor es su energía cinética; igualmente, cuanto mayor es la masa de un objeto, tanto mayor es su energía cinética a cualquier velocidad. El movimiento es, por consiguiente, una forma de energía, y para que un objeto produzca movimiento debe transferírsele energía. La energía cinética está también asociada con el movimiento de las moléculas individuales. Es esta energía cinética del movimiento de las moléculas la que reconocemos como calor. Cuanto más caliente está un objeto, tanto más rápidamente se mueven sus moléculas y tanto mayor es su energía cinética. El calor es por lo tanto una forma de energía –la energía cinética del movimiento molecular.

La energía potencial es la que se asocia con un objeto dada su estructura o posición. Es la energía la que posee la capacidad potencial de volverse energía cinética cuando se la libera. Así pues, la energía transferida a un libro al levantarlo y colocarlo sobre una mesa está presente en el libro como energía potencial, como se lo puede demostrar dejando caer el libro al piso; la energía potencial del libro debida a su posición superior al nivel del piso se convierte en energía cinética de movimiento al caer el libro. Cuando el libro toca el suelo, la energía cinética de su movimiento se convierte en sonido y energía calórica. Tanto el sonido como el calor son fenómenos asociados con el incremento del movimiento molecular y son, por consiguiente, formas de energía cinética.

La energía química es también una forma de energía potencial almacenada dentro de la estructura de las moléculas. Puede liberarse durante una reacción química que altera la distribución estructural de los átomos de una molécula. La energía potencial química que puede almacenarse en la estructura de una molécula es análoga a la energía potencial que puede almacenarse en un resorte que se estira. Se requiere trabajo para estirar el resorte, y la cantidad de trabajo realizada representa la cantidad de energía potencial almacenada en el resorte estirado. Si se libera el resorte, se libera la energía potencial almacenada, y aparece como movimiento y calor al regresar el resorte a su posición original. Un enlace

químico entre dos átomos es la resultante de fuerzas eléctricas de atracción entre las partes subatómicas cargadas de los átomos. El equilibrio de estas fuerzas en un enlace químico almacena energía potencial. Si se rompe el enlace químico se libera la energía potencial y a la inversa, en algunas reacciones químicas debe agregarse energía a las moléculas para formar nuevos enlaces químicos. Esto es análogo al estiramiento de un resorte para aumentar su energía potencial.

Dado que la energía no puede crearse ni destruirse durante una reacción química, la diferencia de energía potencial entre las moléculas que reaccionan y las moléculas producto debe ser la cantidad de energía agregada o liberada durante la reacción. Por ejemplo, la reacción entre el hidrógeno y el oxígeno para formar agua procede con la liberación de una cantidad considerable de energía térmica. La cantidad de calor se mide en unidades de *calorías*; una caloría es la cantidad de energía calórica requerida para elevar la temperatura de un gramo de agua en un grado Celsius. Las energías asociadas con las reacciones químicas llegan a varios millares de calorías y se consignan como kilocalorías (1 kcal = 1.000 calorías). La formación de un mol de agua mediante hidrógeno y oxígeno libera 68 kcal de energía calórica; la reacción completa es

$$H_2 + O \longrightarrow H_2O + 68 \text{ kcal/mol}$$

La energía potencial química almacenada en 1 mol de moléculas de agua tiene 68 kcal menos que la cantidad original presente en las moléculas separadas de hidrógeno y oxígeno.

Este proceso es reversible, esto es, los enlaces químicos de la molécula de agua pueden romperse y reagruparse para devolver las moléculas originales de hidrógeno y oxígeno. Sin embargo, para realizar esto, deberán adicionarse 68 kcal de energía al mol de agua para suministrarle el contenido energético superior de las moléculas de hidrógeno y oxígeno. La reacción inversa puede formularse así:

$$68 \text{ kcal/mol} + H_2O \longrightarrow H_2 + O$$

¿Cómo puede una molécula de agua obtener la energía que se necesita para que la convierta en hidrógeno y oxígeno? Durante una colisión entre dos moléculas que se mueven, la energía cinética de una molécula puede ser transferida a la otra molécula, tal como sucede en la colisión de dos bolas de billar. La energía ganada por la molécula en la colisión, puede desarreglar la estructura electrónica de las moléculas, de tal manera que la energía cinética se transfiere en forma de energía potencial aumentada, dentro de la estructura molecular. A través de colisiones con otras moléculas, una molécula de agua puede obtener un contenido de energía potencial igual al de las moléculas libres de hidrógeno y oxígeno, y por consiguiente, ser capaz de degradarse en átomos libres de hidrógeno y oxígeno.

Cualquier reacción química puede ser revertida si se le proporciona energía suficiente al sistema. Las reacciones entre el hidrógeno, el oxígeno y el agua pueden, por consiguiente, representarse así:

$$H_2 + O \rightleftharpoons H_2O + 68 \text{ kcal/mol}$$

donde la doble flecha indica las reacciones de avance y retroceso.

Determinantes de las tasas de reacción química

Concentración química: Ley de acción de masas

Para que se forme un enlace químico entre dos moléculas, éstas deben acercarse suficientemente para que sus electrones interactúen como sucede si el movimiento aleatorio de las moléculas las acerca hasta que entren en colisión. Si una molécula de A y una molécula de B están presentes en 1 litro de solución, la probabilidad de una colisión mutua debida a sus movimientos aleatorios es muy escasa, y por consiguiente, es muy limitada la tasa de posibilidad de formación de moléculas producto con base en la interacción de A y B. Pero si hay varios millones de moléculas de A y B en el mismo volumen, se aumenta en gran manera la probabilidad de colisiones entre A y B, y se incrementa la tasa de formación de productos. Así, la concentración de moléculas en una solución es una determinante importante de su tasa general de interacción.

En una reacción química reversible, como

$$\underset{\text{Reaccionantes}}{A + B} \underset{(2)}{\overset{(1)}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{Productos}}{C + D}$$

ha de producirse cambio neto adicional alguno en la concentración de los reaccionantes o de los productos cuando se igualan las tasas de reacciones de avance y retroceso. En estas condiciones de equilibrio químico, las moléculas de A y B reaccionan aún para formar C y D, pero dado que las moléculas de C y D reaccionan también para formar A y B a la misma tasa, no ocurre cambio neto alguno en la concentración de A, B, C o D. Si después de haberse logrado el equilibrio químico se incrementa la concentración de B por la adición de una nueva cantidad de B a la solución, se aumenta la tasa de reacción de avance (1), ya que el mayor número de moléculas de B incrementa la probabilidad de colisión con una molécula A. La tasa superior de reacción de avance conduce a una mayor formación de C y D. Al aumentar la concentración de C y D, se incrementa asimismo la tasa de reacción inversa (2) hasta que se logra un nuevo equilibrio. Obsérvese que el efecto de aumentar la concentración de D es el de aumentar la concentración de las moléculas producto C y D. Puesto que al sistema no se han adicionado nuevas moléculas de A, y dado que C y D se forman de A y B, cualquier incremento en la concentración de C y D debe estar acompañado por una disminución en la concentración de A. Si se aumenta notablemente la concentración de moléculas de D, casi todas las moléculas de A presentes pueden convertirse en moléculas producto.

La conversión de moléculas A en moléculas producto C y D puede resultar afectada igualmente por los cambios que se operen en la concentración de las moléculas producto. Si se rebaja la concentración de C mediante su eliminación de la mezcla, se reduce la tasa de reacción inversa (2). Por consiguiente, las moléculas A y B no se reemplazan tan pronto como ellas reaccionan para formar C y D. El efecto neto es la disminución en la concentración de A y B. Por tanto, la conversión de la molécula A en moléculas producto se la puede incrementar ya sea por el aumento de la concentración de B, o mediante la disminución de la concentración de una de las moléculas producto.

Este efecto de la concentración molecular en las reacciones químicas, conocido como *ley de acción de masas*, se sigue directamente del efecto de la concentración en la frecuencia de las colisiones moleculares. Elevando la concentración de cualquier especie molecular en una reacción química, se aumenta la tasa de reacción de tal molécula con otras moléculas del sistema, y se altera, por ende, la concentración tanto de las moléculas producto como de las moléculas que reaccionan.

En el metabolismo, los productos formados mediante una reacción pueden llegar a ser las moléculas de reacción necesarias para otra reacción que, a su vez, forma productos que toman parte en reacciones ulteriores, de tal manera que muchas reacciones están interconectadas mediante las molécu-

las que utilizan en común. En tales circunstancias, la alteración de la concentración de una de las moléculas que participan en un gran conjunto de reacciones interconectadas, puede afectar gran cantidad de reacciones dentro de la célula, conduciendo así a aumentos o disminuciones en las concentraciones de ciertas moléculas claves, y desplazando el equilibrio entre las tasas de las reacciones degradativas y sintéticas. Por razón de sus interacciones mediante el principio de acción de masas, puede controlarse gran número de reacciones regulando la concentración de ciertas moléculas claves del sistema.

Para entrar en reacción, aquellas regiones específicas de las moléculas donde han de formarse los enlaces, deben aproximarse suficientemente hasta quedar la una al alcance de la otra. Si en una colisión, estas áreas están en los lados opuestos de las moléculas, de la región de contacto, no se podrá producir formación alguna de enlace (Fig. 3-1). Así pues, para que ocurra una reacción no solamente deben chocar las dos moléculas sino también interactuar las regiones apropiadas de las superficies de las moléculas, entre sí.

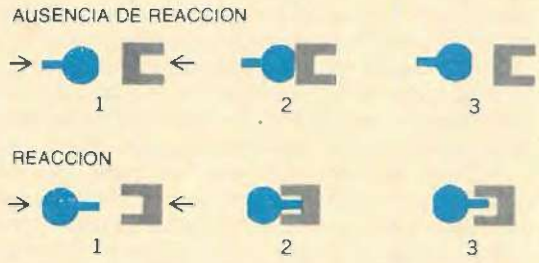


FIGURA 3-1
Dos moléculas deben entrar en colisión, en la orientación correcta, para que se produzca un enlace químico.

Energía de activación

Si se mezclan hidrógeno y oxígeno a temperatura ambiente, se forma agua a una tasa extremadamente lenta, pero si se calienta la mezcla, el agua se forma rápidamente. La adición de energía calórica acelera la reacción. A la temperatura ambiente, pocas de las colisiones entre el hidrógeno y el oxígeno originan la formación de nuevos enlaces químicos porque las fuerzas eléctricas que mantienen una molécula unida en una configuración estable deben desorganizarse antes que pueda ocurrir una nueva reagrupación de electrones en un enlace químico. Para desequilibrar las fuerzas de la molécula, debe agregarse cierta cantidad de energía conocida como *energía de activación*. Esta puede lograrse mediante colisiones con otras moléculas, en las cuales la energía cinética transferida a la molécula aumenta la energía potencial almacenada en su estructura. El calentamiento de la mezcla de hidrógeno y oxígeno incrementa la energía cinética de las moléculas, un número mayor de las cuales posee ahora la suficiente energía cinética para reaccionar. El calor aumenta asimismo la tasa de movimientos moleculares y, por ende, la frecuencia de colisiones moleculares.

Como analogía mecánica de una reacción química, podemos considerar que la energía potencial de una bola que descansa en una depresión de la cima de una colina representa la energía potencial química almacenada en una molécula (Fig. 3-2). Si la bola rueda cuesta abajo, la energía potencial se convierte en energía cinética, exactamente como puede liberarse la energía potencial química en forma de energía cinética de calor durante una reacción. La bola no ha de rodar cuesta abajo espontáneamente; debe dársele un ligero impulso. Dicho impulso representa la energía de activación necesaria para iniciar una reacción química. La magnitud de la energía de activación puede representarse mediante el tamaño de la prominencia sobre la cual debe desplazarse la bola antes de rodar por la colina. La magnitud de la energía de activación determina la tasa de la reacción ya que sólo las moléculas que han adquirido esta cantidad de energía son capaces de reaccionar. A cualquier temperatura dada cuanto mayor es la energía de activación tanto menor es el número de moléculas que tienen esta cantidad de energía, y por ende, tanto más lenta es la reacción.

Las células del cuerpo humano se mantienen a una temperatura casi constante de 37°C (98,6°F). La temperatura del cuerpo proporciona un ambiente en que las moléculas pueden adquirir la energía requerida para su activación, pero dado que la temperatura corporal permanece casi constante, los *cambios* en las tasas de reacción química dentro de las células no pueden atribuirse a los *cambios* de temperatura. Las tasas de las reacciones químicas dentro de las células son aceleradas por moléculas proteicas especiales conocidas como *enzimas*.

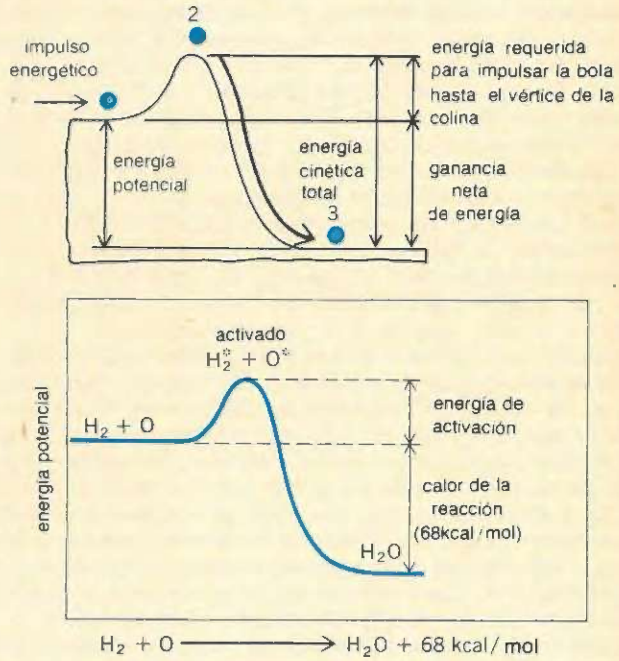


FIGURA 3-2
Cambios en la energía potencial de una bola que se mueve desde el vértice hasta la base de una colina, comparados con los cambios de energía potencial química durante una reacción química.

Enzimas

Durante el siglo XIX, tanto los biólogos como los químicos se sintieron fascinados e igualmente frustrados ante la capacidad de las células para alcanzar altas tasas de reacciones orgánicas sin la intervención de temperaturas elevadas. Durante este período, los químicos comenzaron a entender las propiedades químicas de las moléculas orgánicas de los organismos vivos. Aunque los químicos lograron fabricar en un tubo de ensayo algunas de las moléculas orgánicas que una célula viva elabora en el cuerpo, tuvieron que utilizar en general elevadas temperaturas y reactivos que tal vez no podían darse dentro de una célula.

La fermentación del jugo de uva para producir vino fue objeto de gran atención por parte de los biólogos y químicos cuando se descubrió que tal proceso lo realizaban ciertas células vegetales unicelulares microscópicas conocidas

como levadura. Estas células metabolizan el azúcar del jugo de uva, convirtiéndolo en alcohol y bióxido de carbono.

$$C_6H_{12}O_6 \xrightarrow{\text{levadura}} 2CH_3CH_2OH + 2\,CO_2$$

Glucosa — Alcohol etílico — Bióxido de carbono

Louis Pasteur, en las décadas de 1850 y 1860, emprendió un estudio acerca de los procesos de fermentación realizados por las células de levadura. Cuantos esfuerzos hizo para fabricar un extracto de células de levadura que convirtiera el azúcar en alcohol, fracasaron. Concluyó, por consiguiente, que la capacidad de las células vivas para llevar a cabo reacciones orgánicas dependía de algún "proceso vital" asociado con la célula viva, proceso que no podría asociarse con simples fragmentos químicos no-vivientes. Los resultados negativos de los experimentos de Pasteur parecieron sustentar el concepto vitalista de la vida como proceso dependiente de fuerzas exclusivas de los sistemas vivos. Por supuesto, la conclusión de Pasteur era incorrecta; desafortunadamente, los métodos que él empleó para preparar los extractos de las células de levadura destruían muchas de las moléculas, en particular las moléculas de proteína presentes en las células vivas. En 1897, Buchner logró preparar un extracto de levadura, libre de células, que podía convertir la glucosa en alcohol y bióxido de carbono. Tuvo éxito porque su método de extracción no produjo daño a las moléculas de proteína. Los experimentos realizados a lo largo de los 30 años siguientes condujeron a la conclusión de que las proteínas del extracto de Buchner eran las responsables de la aceleración de las reacciones químicas en las células. Estas proteínas fueron denominadas *enzimas*, lo que significa "en la levadura".

Durante el mismo período, los químicos que trabajaban con moléculas inorgánicas, empezaron a descubrir métodos para acelerar las tasas de reacciones químicas que no implicaban elevación de la temperatura. Se descubrió que la adición de cantidades reducidas de ciertas sustancias, tales como platino pulverizado, aceleraba algunas reacciones. Tales sustancias se denominan *catalizadores*. Un catalizador no se altera químicamente por la reacción que cataliza, y se lo puede utilizar varias veces; así pues, solamente se requieren pequeñas cantidades de catalizador para transformar grandes cantidades de sustancias de reacción en productos. Un catalizador no puede hacer que suceda una reacción que es energéticamente imposible de acuerdo a las leyes de la termodinámica; solamente acelera las tasas de reacción que podrían ocurrir aún espontáneamente, en su ausencia, aunque a una tasa mucho menor. Un catalizador es por lo tanto semejante, en sus efectos, a la temperatura y concentración, factores que aceleran las reacciones químicas.

El comportamiento de las enzimas se ajusta a esta descripción del catalizador. Puesto que todas las enzimas son proteínas, una enzima puede definirse como un catalizador proteico (Aunque todas las enzimas son proteínas, no todas las proteínas son enzimas.) Con el propósito de que una enzima acelere una reacción debe entrar en contacto con las moléculas de reacción conocidas como *substrato* de la enzima. La reacción entre la enzima y el substrato puede formularse de la siguiente manera:

$$S + E \longrightarrow ES \longrightarrow P + E$$

Substrato — Enzima — Complejo enzima - substrato — producto — Enzima

La enzima se combina con el sustrato para formar un complejo enzima-sustrato, el cual se degrada para liberar las moléculas producto y dejar libre la enzima. Al final de la reacción, la molécula enzimática es libre de sujetarse a reacciones con otras moléculas adicionales del sustrato. El efecto general ha sido el de acelerar la conversión de las moléculas del sustrato en moléculas producto, con la acción de la enzima como catalizador

$$\text{Substrato} \xrightarrow{\text{enzima}} \text{productos}$$

El número de moléculas de sustrato que pueden reaccionar con una sola molécula enzimática en un tiempo de un segundo varía de 1 a más de 20.000, según el tipo de enzima y reacción. Puesto que las enzimas poseen una gran actividad molecular y no se agotan en las reacciones que ellas catalizan, pueden ser efectivas en concentraciones muy bajas de las células. En algunos casos, unas pocas moléculas de enzima por célula son suficientes para suministrarle a la célula los productos de reacciones catalizadas por la enzima.

Aunque las enzimas no se destruyen durante las reacciones que catalizan, como todas las moléculas biológicas, se hallan en un estado de equilibrio dinámico. La vida de una enzima dada puede ser de semanas o meses, pero a la postre se degrada y es reemplazada por enzimas recientemente sintetizadas. Uno de los mecanismos de que dispone la célula para regular su metabolismo es el de la capacidad de controlar la tasa de síntesis y degradación enzimáticas, controlando en esta forma la cantidad total de enzimas presentes en la célula en un momento dado, y determinando así la tasa general de formación del producto catalizado por la enzima.

Además de acelerar las tasas de reacciones químicas en las células, las enzimas son muy específicas respecto del tipo de molécula de sustrato en que actúan. Dentro de una célula ocurren millares de reacciones químicas diferentes, y casi todas ellas son catalizadas por enzimas diferentes. Algunas enzimas son tan específicas, que interactúan sólo con un tipo particular de moléculas del sustrato y no con otras. Y yendo al otro extremo, algunas enzimas interactúan con una gran variedad de moléculas diferentes del sustrato que contienen un tipo particular de agrupación o enlace químico. Las enzimas se denominan, por lo general mediante la adición del sufijo *asa* al nombre del sustrato o tipo de reacción que la enzima cataliza. Por ejemplo, la dehidrogenasa láctica cataliza la remoción de los átomos de hidrógeno del ácido láctico.

Mecanismos de acción enzimática

La estructura de las proteínas es la clave del mecanismo de la acción de las enzimas. En el Capítulo 1, se describió la estructura general de estas moléculas gigantes, compuestas de centenares de aminoácidos, al tratar los problemas relacionados con la determinación de su secuencia completa de aminoácidos y estructuras tridimensionales. Se ha determinado hasta hoy tan sólo la estructura proteica completa de unas pocas enzimas, pero después de tantos años de investigación, sólo puede hacerse cierto número de afirmaciones generales acerca del mecanismo de la actividad enzimática.

Dado que una molécula de sustrato es, por lo general, mucho más pequeña que una gran molécula proteica, el sustrato puede entrar en contacto sólo con una parte reducida de la superficie de la enzima. El área específica de la molécula de enzima que interactúa con el sustrato se conoce como su *sitio activo*. Los aminoácidos particulares que entran en contacto con el sustrato en el sitio activo no necesitan estar localizados en secuencia a lo largo de la cadena proteica, pueden antes bien, estar en puntos ampliamente separados a lo largo de la cadena cuya unión se realiza a través de la espiral la proteína (Fig. 3-3).

La alta especificidad de una enzima respecto de determinado sustrato es el resultado de la estructura tridimensional de la proteína. La estructura de la molécula del sustrato debe

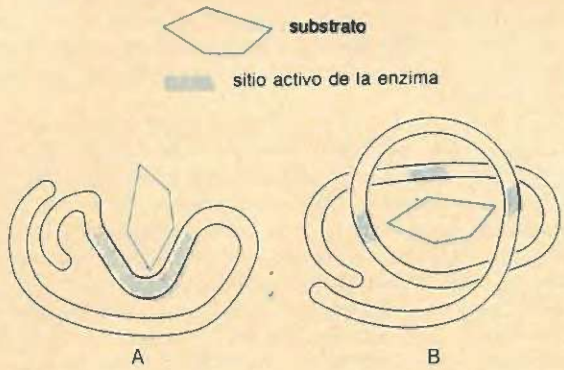


FIGURA 3-3
Localización de la región de los sitios activos de las moléculas enzimáticas. A Sitio activo que consta de cierto número de aminoácidos que se juntan dentro de la cadena proteica. B Sitio activo que consta de tres regiones de la cadena proteica, separadas pero relacionadas entre sí por la forma de la proteína y del sustrato.

acoplarse a la estructura tridimensional del sitio activo de la enzima para que los dos interactúen, asemejándose la interacción a una cerradura y su llave, caso en el cual ésta debe acomodarse en su forma a la de la cerradura. La Figura 3-4 ilustra las relaciones entre la estructura de la enzima y la del substrato. Una vez que la enzima y el substrato se asocian el uno con el otro a nivel del sitio activo, la enzima puede aumentar la probabilidad de una reacción química que involucra el substrato mediante muchos mecanismos, todos explicables en términos de los principios de acción, de masas y energía de acción, ya descritos.

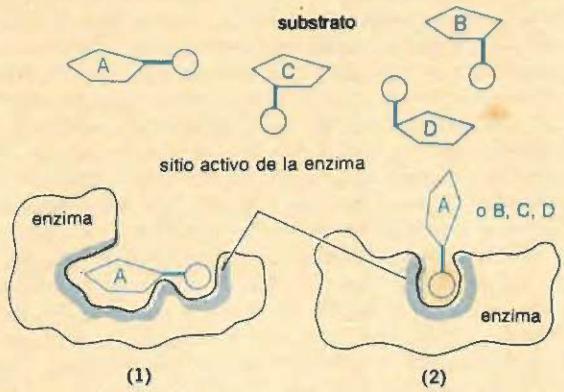


FIGURA 3-4
Relación entre la estructura de la enzima y la del sustrato. (1) Enzima cuya geometría de sitios activos encaja en la de un solo sustrato, A. (2) Enzima cuyo sitio activo es capaz de reaccionar con un grupo particular de átomos adheridos a cierto número de sustratos diferentes.

Cuando el substrato se liga a la enzima, se evitan los movimientos aleatorios del substrato, y la molécula se orienta en una posición fija sobre la superficie de la enzima, aumentando así la probabilidad de reacción en sitios específicos del substrato.

La posición del substrato en la superficie de la enzima puede igualmente distorsionar la estructura del substrato, produciendo por consiguiente cierta presión sobre algunos de sus enlaces químicos, que es como doblar una vara casi hasta el punto de partirla, y así se incrementa la probabilidad de su reacción. En lugar de una reacción de un paso, en que una molécula reaccionante se convierte directamente en producto, las reacciones intervenidas por enzimas tienen un paso intermedio en el cual el sustrato reacciona primero con la enzima para formar un producto enzima-sustrato, el cual, a su vez, reacciona de nuevo para formar el producto final y devolver la enzima a su estado original (Fig. 3-5). La conversión de una reacción de un paso, de gran energía de activación, en una reacción de dos pasos en la que cada uno de éstos tiene menor energía de activación, aumenta la tasa general de formación de productos, ya que, a cualquier temperatura dada, la probabilidad de que el sistema adquiera la gran cantidad de energía necesaria para activar la reacción de un solo paso, es mucho menor que la probabilidad de que adquiera la cantidad menor requerida para cada uno de los dos pasos.

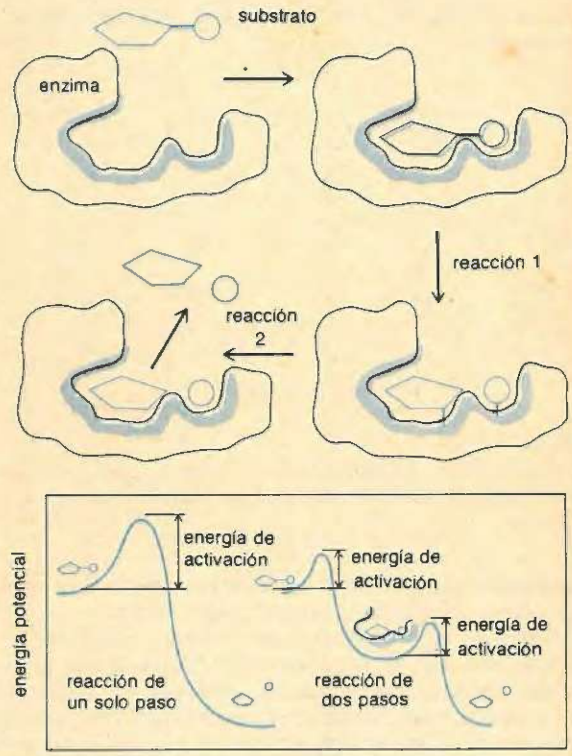


FIGURA 3-5
Reacción de la enzima con el substrato para formar un producto intermedio de enzima-sustrato, el cual sufre luego una segunda reacción para dar el producto final, y devolver la enzima a su estado original.

Coenzimas

Muchas enzimas son totalmente inactivas en ausencia de ciertas sustancias adicionales de bajo peso molecular, conocidas como cofactores o *coenzimas*. Muchas enzimas requieren cantidades reducidas de ciertos iones metálicos, tales como cobre, cinc, hierro, cobalto o magnesio, los cuales ligan la molécula del sustrato al sitio activo de la enzima. Por ejemplo, (en la Fig. 3-6), si tanto el sustrato como el sitio activo de la enzima tienen grupos negativamente cargados, se repelen mutuamente, pero un ion metálico que tenga doble carga positiva puede ligar el sustrato y la enzima. En otros casos, el ion metálico puede recibir la solicitud de mantener la configuración adecuada de la molécula enzimática de manera que el sustrato tenga acceso al sitio activo (Fig. 3-7). La función de muchos de los elementos trazas que se encuentran en el

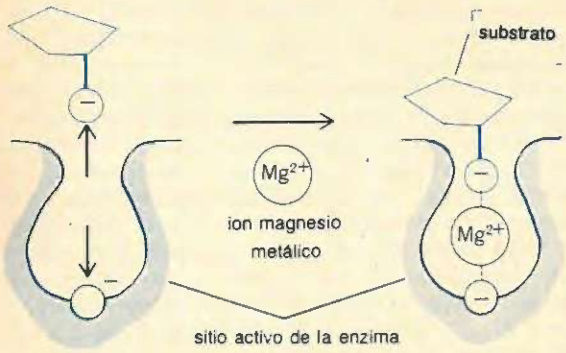


FIGURA 3-6
Iones inorgánicos tales como el magnesio pueden activar enzimas mediante el enlace de un sustrato cargado, con la superficie cargada de la enzima.

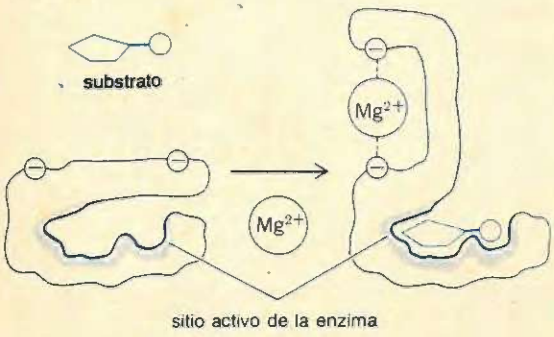
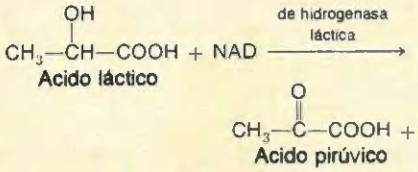


FIGURA 3-7
El efecto del ion magnesio sobre la forma de una molécula enzimática asegura la accesibilidad del sustrato al sitio activo de la enzima.

organismo (Cap. 1) aparece relacionada con su papel de coenzimas asignadas a enzimas específicas.

Además, algunas enzimas son activas solamente en presencia de moléculas orgánicas específicas de bajo peso molecular, las cuales por lo general participan en forma química en la reacción catalizada por la enzima. Por ejemplo, la enzima dehidrogenasa láctica requiere la coenzima nicotinamida adenina dimecleótida (NAD) en una reacción en que dos átomos de hidrógeno se transfieren del ácido láctico a la molécula coenzimática NAD:



3-1

En cierto sentido, la molécula de NAD actúa como sustrato respecto de la enzima junto con el ácido láctico, pero la suerte química de la $NADH_2$ es completamente diferente de la del ácido pirúvico. Aunque éste puede metabolizarse a través de cierto número de reacciones en diversos productos más, incluyendo bióxido de carbono y agua, la $NADH_2$ se convierte nuevamente en NAD por medio de una segunda reacción, en la cual ésta dona sus dos átomos de hidrógeno a otra molécula que llamaremos ahora X:

$$X + NADH_2 \longrightarrow XH_2 + NAD$$

Así pues, la molécula NAD ha actuado como transportador temporal respecto de los átomos de hidrógeno al ser transferidos éstos de una molécula a otra. Sólo cantidades pequeñas de la coenzima NAD son necesarias para mantener la actividad enzimática, dado que NAD se regenera continuamente a partir de $NADH_2$.

Vitaminas Hacia principios del siglo, los biólogos que estudiaban las exigencias dietéticas de los animales, descubrieron que para mantener las condiciones normales de salud y crecimiento debe haber en la dieta ciertas cantidades de trazas de ciertas moléculas orgánicas. El bioquímico polaco Funk, en 1912, creyendo que estas sustancias pertenecían a un grupo de moléculas orgánicas conocidas como aminas, les dio el nombre de *vitaminas* (del latín, *vita*, que significa vida). Un animal joven, sometido a una dieta carente de vitaminas deja de crecer y enferma y muere. Con el suministro de cantidades reducidas de estas vitaminas se le devuelve al animal su estado de salud. Se ha demostrado que más de 20 sustancias diferentes son esenciales, en pequeñas cantidades, para el crecimiento normal y la salud de diversas especies animales. Las vitaminas, como clase, no tienen estructuras químicas particulares en común. Se las identifica a menudo mediante letras del alfabeto, tales como las vitaminas A, B, C, D, E, y K, ya que sus efectos fueron a menudo descubiertos antes de determinarse sus estructuras químicas. La mayoría, pero no la totalidad de las vitaminas, funcionan en el cuerpo como coenzimas. El ingrediente esencial en la coenzima NAD por ejemplo, es la vitamina niazina.

Las vitaminas se requieren en la dieta porque el cuerpo es incapaz de sintetizarlas, o no logra sintetizar las cantidades adecuadas. Sin embargo, las plantas y las bacterias tienen la maquinaria enzimática necesaria para la síntesis de vitaminas, y es de estas fuentes de donde finalmente obtenemos esas vitaminas. Dado que la molécula coenzimática puede utilizarse repetidas veces en un ciclo de reacciones, en la dieta no se requieren sino cantidades pequeñas de vitaminas para reemplazar aquellas que se destruyen o se excretan del cuerpo. Por sí mismas, las vitaminas no suministran energía química al cuerpo, aunque pueden participar en las reacciones químicas que liberan energía de otras moléculas. El incremento de la cantidad de vitaminas en la dieta no necesariamente aumenta la actividad de aquellas enzimas respecto de las cuales la vitamina actúa como coenzima. Sólo cantidades muy pequeñas de coenzimas son necesarias para producir enzimas completamente activas. El aumento de la concentración de coenzimas más allá de este nivel no aumenta la actividad enzimática. Obviamente, la carencia de vitaminas en la dieta produce efectos de enfermedad ya que éstas son esenciales para la actividad de muchas enzimas, especialmente de aquéllas que participan en el suministro de energía química a las funciones celulares.

Dado que las diversas vitaminas actúan como coenzimas respecto de diferentes enzimas, los síntomas originados en la deficiencia de determinada vitamina difieren, según la vitamina que falte. En general, las cantidades de vitaminas que en la dieta excedan las cantidades reducidas que se requieren para el funcionamiento de las enzimas, probablemente no tienen efectos benéficos, aunque en algunos casos, las cantidades grandes de vitamina pueden tener sobre el cuerpo un efecto que no se relaciona con su función normal de coenzimas. Más aún, en el caso de las vitaminas solubles en las grasas, tales como las vitaminas A y D, se sabe que el suministro excesivo puede tener efectos nocivos.

Regulación de las reacciones intervenidas por las enzimas

La tasa de una reacción intervenida por enzimas depende de

tres factores principales: concentración de los substratos, concentración de la enzima, y actividad de las moléculas enzimáticas individuales. El incremento de la concentración de substrato, aumenta por la acción de masas la tasa de reacción. La concentración de un substrato dado en una célula puede variar por muchas razones. Puede aumentarse porque la circulación entrega más substrato a la célula, o por razón de los cambios operados en el transporte de la membrana que permiten que entre a la célula una cantidad mayor de substrato, o porque otras reacciones producen en la célula el substrato a una tasa más alta. Cuando la reacción es intervenida por una enzima, es limitada la medida en que la acción de las masas incrementa la tasa de reacción. Puesto que el substrato se combina con la enzima durante la reacción, y hay en la célula un número finito de determinado tipo de moléculas enzimáticas, al crecer la concentración del substrato, se alcanza un punto en que todas las moléculas enzimáticas están reaccionando con el substrato. A este nivel, se dice que la enzima está *saturada* con el substrato, y los incrementos adicionales en la concentración del substrato no podrán aumentar la tasa de la reacción catalizada por enzimas.

La segunda forma de alterar una tasa de reacción consiste en cambiar la concentración de enzima; esto tiene el efecto de proporcionar, según el caso, más o menos sitios de desarrollo sobre los cuales el substrato pueda reaccionar. Así, para cualquier concentración dada de substrato, la tasa de una reacción dependerá de la cantidad de enzima que se halle presente. Ciertas reacciones se efectúan más rápidamente en algunas células que en otras, dada la mayor cantidad de enzima presente. En una célula dada, la cantidad de enzima depende de la tasa de síntesis de la enzima, y de su tasa de degradación. (Las enzimas son proteínas, y su síntesis se expondrá en el próximo capítulo que versa acerca de la síntesis proteica.) La mayoría de las enzimas presentes en una célula se sintetizan y degradan a una tasa regularmente constante, y así, sus concentraciones no cambian apreciablemente durante los diferentes estados de la actividad celular. Algunas enzimas, aumentan sin embargo, de concentración cuando su substrato está presente o se aumenta dentro de la célula, proceso que se conoce como *inducción enzimática*. Una célula no desperdicia energía ni nutrientes que sinteticen tales enzimas, a menos que sus substratos estén presentes, y si hay grandes cantidades de substrato, la célula puede incrementar la síntesis de enzima, y por ende su capacidad de metabolizar el substrato. En contraste con la inducción enzimática, los productos de ciertas reacciones inhiben la síntesis de la enzima que media en la reacción, proceso que se conoce como *represión enzimática*; por este medio, la elaboración de un producto inhibe su propia producción mediante la represión de la síntesis de las enzimas responsables de su formación. Los mecanismos de inducción y represión enzimática se describirán en el próximo capítulo.

El tercer factor que determina las tasas de reacción es la actividad de las moléculas enzimáticas individuales. Como hemos visto, la actividad molecular de las diferentes enzimas puede variar desde una tasa de una reacción de substrato por molécula enzimática, por segundo, hasta tasas tan altas como de 20.000 reacciones de substrato por molécula de enzima, por segundo. No solamente difieren las diversas enzimas en su actividad molecular; la misma molécula enzimática puede tener diferentes actividades moleculares en diferentes condiciones.

La actividad de una enzima depende, en última instancia, de las propiedades del sitio activo de la enzima donde ocurre la combinación con el substrato. Si se altera la forma del sitio de actividad se altera asimismo la actividad molecular de la enzima. Esto ocurre cuando la enzima se combina con otra molécula conocida como *modulador*. La combinación de la molécula del modulador con la enzima altera la forma de la proteína y, por consiguiente, la forma del sitio activo. La molécula del modulador no es un substrato de la enzima, y tiene generalmente una estructura química completamente diferente de la del substrato. Se liga a la enzima en un sitio claramente separado del sitio activo que liga el substrato. Las enzimas cuya actividad alteran las moléculas moduladoras se conocen como enzimas *alostéricas* (del griego *allos*, que significa otro, y *steric*, que significa forma). Un ejemplo diagramático de inhibición alostérica de la actividad enzimática puede observarse en la Figura 3-8. Sólo ciertas enzimas claves de la célula están sujetas a regulación alostérica, pero a través de este proceso puede coordinarse gran variedad de reacciones en la célula; los productos de ciertos procesos metabólicos son moléculas moduladoras que alteran la actividad de las enzimas alostéricas claves en otros procesos metabólicos.

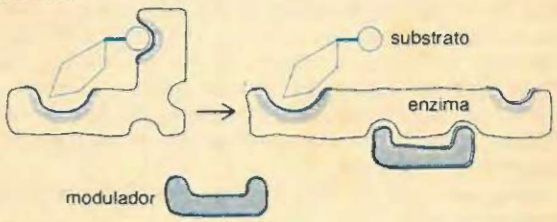


FIGURA 3-8
Inhibición alostérica de la actividad enzimática. La molécula moduladora altera la forma del sitio activo de la enzima mediante la combinación con alguna otra región de la molécula enzimática.

Hemos expuesto hasta ahora una segunda determinante de la actividad enzimática: la disponibilidad de coenzimas. Si falta la concentración de la coenzima para una enzima específica, tal enzima no será activa; por consiguiente, un aumento en la concentración coenzimática aumentará la actividad enzimática.

En la Figura 3-9 aparece un resumen de los factores que determinan las tasas de las reacciones intervenidas por enzimas; comprenden la concentración de sustrato, coenzima, y enzima, como también la actividad molecular de la enzima.

Regulación de las reacciones metabólicas multienzimáticas

La secuencia de las reacciones intervenidas por enzimas que conducen a la formación de un producto en particular, se conoce como *vía metabólica*. Por ejemplo, las 19 reacciones que convierten la glucosa en bióxido de carbono y agua son la vía metabólica para la degradación de la glucosa. Otro conjunto de enzimas se usa para sintetizar grasa; es la vía metabólica para la síntesis de los lípidos. Más aún, dado que la glucosa puede convertirse en grasa, debe haber algunas conexiones metabólicas entre estas dos vías y algún mecanismo para determinar si la glucosa se degradará en bióxido de carbono y agua, o se convertirá en grasa. En última instancia, la regulación de estas vías depende de la interacción de los factores expuestos en la sección anterior, los cuales determinan las tasas de las reacciones individuales. En esta sección, aplicamos estos principios generales a la regulación del flujo de material a través de las vías multienzimáticas del metabolismo.

Considérese una vía metabólica general que consta de 4 enzimas (e), la cual conduce de un sustrato inicial A al producto final E., a través de una serie de reacciones intermediarias, B.C. y D.

$$A \xrightarrow{e_1} B \xrightarrow{e_2} C \xrightarrow{e_3} D \xrightarrow{e_4} E$$

Por medio de la acción de masas, un incremento en la concen-

tración de A conducirá a un incremento en la concentración de B, y así sucesivamente hasta que eventualmente haya un aumento en la concentración del producto final E. Si como resultado del incremento de la concentración de A e intermediarios, una de las enzimas de la vía resulta saturada con el sustrato, la tasa de la vía general no crecerá con el aumento de la concentración de A. Tal reacción llega a ser limitante de la tasa del flujo de material a lo largo de la vía. Por consiguiente, mediante la regulación de la actividad de esta única enzima limitante de la tasa, puede incrementarse o disminuirse la tasa de flujo a lo largo de toda la vía. No es por lo tanto necesario alterar las actividades de todas las enzimas de una vía metabólica para poder controlar la tasa general de producción del último producto final. Estas enzimas limitantes de la tasa son generalmente los sitios de regulación alostérica de las vías metabólicas. Supongamos que la enzima e_2 es la enzima de limitación de tasa de esta vía. El producto final E puede interactuar con la enzima e_2 para producir una inhibición alostérica de su actividad, y así E llega a ser la molécula moduladora para esta vía. Esta forma de *inhibición del producto final* es bastante común en muchas de las vías de síntesis. Esta modalidad de inhibición impide de manera efectiva la acumulación excesiva del producto final cuando éste no se utiliza y hay una cantidad considerable de sustrato inicial A disponible para la célula.

Agreguemos ahora otro nivel de complejidad. Supóngase que la reacción

$$A \xrightarrow{e_1} B$$

es de espontánea y fácil reversibilidad:

$$A \overset{e_1}{\rightleftharpoons} B$$

Obsérvese que la misma enzima (e_1) cataliza la reacción en ambas direcciones. Este es un punto muy importante: una enzima acelera una reacción pero no determina la *dirección* de la reacción *espontánea*. Por consiguiente, en una reacción fácilmente reversible, el aumento de la concentración o actividad de la enzima que interviene acelerará la reacción en ambas direcciones.

En teoría, todas las reacciones químicas son reversibles. Sin embargo, que cualquier reacción sea espontáneamente reversible en cualquier medida, en un espacio finito de tiempo, depende de la cantidad de energía química intercambiada durante la reacción. Si en una reacción dada ha habido poco cambio en el contenido energético de las moléculas del sustrato y el producto, la reacción es fácilmente reversible. Sin embargo, si han ocurrido grandes intercambios de energía, debe suministrarse ésta para que la reacción revierta. En la práctica, por consiguiente, las reacciones pueden clasificarse en dos categorías, aquéllas que son espontáneamente reversibles porque implican solamente intercambios reducidos de energía, y aquéllas que no son espontáneamente reversibles debido a la liberación de grandes cantidades de energía.

Reacción reversible: $A \overset{e_1}{\rightleftharpoons} B$ + cantidad reducida de energía

Reacción irreversible: $C \xrightarrow{e_3} D$ + gran cantidad de energía

Debería destacarse que es la cantidad de energía liberada en la reacción y no la propiedad de las enzimas la que determina la reversibilidad espontánea de determinada reacción; las enzimas aceleran una reacción, pero no determinan la dirección en que procede espontáneamente la reacción.

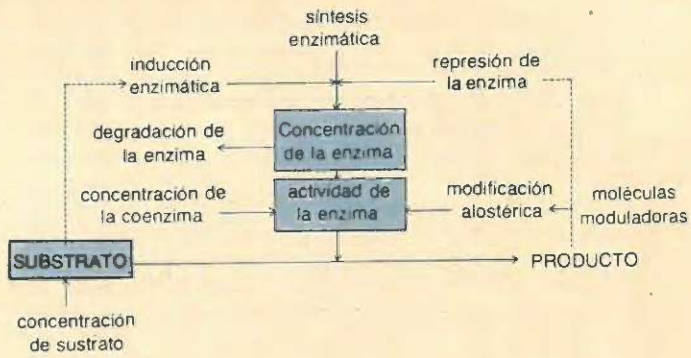


FIGURA 3-9
Factores que afectan la tasa de reacciones intervenidas por enzimas.

Hasta aquí hemos estado exponiendo la reversibilidad espontánea. Sin embargo, el producto D de la reacción espontáneamente irreversible ya descrita puede convertirse en C con tal que se suministre al sistema una fuente de energía suficiente. Tal energía puede suministrarse a menudo apareando la reacción con la degradación simultánea de otro sustrato que libere grandes cantidades de energía. Por tanto, si la conversión de W en X ocurre con la liberación de una gran cantidad de energía,

$$W \xrightarrow{e} X + \text{gran cantidad de energía}$$

el acoplamiento de esta reacción con la anterior que es esencialmente irreversible, conduce a

$$D + W \xrightarrow{e_5} C + X$$

Obsérvese que, en verdad, no hemos revertido la reacción C/D, sino que hemos sustituido una reacción completamente diferente, catalizada por una enzima también diferente.

Así pues, un paso irreversible puede hacerse "reversible" a través de una ruta alternativa, utilizando una segunda enzima y un sustrato adicional a fin de suministrar la energía requerida. Cualquier paso de una secuencia metabólica puede constar de los tres tipos siguientes de reacciones: (1) una reacción reversible de baja energía catalizada por una enzima única,

$$P \overset{e}{\rightleftharpoons} Q$$

(2) una reacción irreversible de alta energía catalizada por una enzima única,

$$R \xrightarrow{e} S$$

y (3) dos reacciones irreversibles de alta energía catalizadas por dos enzimas separadas. (Las flechas arqueadas destacan que hay dos enzimas completamente diferentes comprometidas en las dos direcciones.)

$$T \underset{e_b}{\overset{e_a}{\rightleftharpoons}} U$$

En el tercer caso, puede alterarse selectivamente la tasa de reacción en una u otra dirección regulando las actividades o concentraciones de las enzimas específicas.

En resumen, considérese la siguiente modificación de nuestra vía metabólica general:

$$A \overset{e_1}{\rightleftharpoons} B \overset{e_2}{\rightleftharpoons} C \underset{e_5}{\overset{e_3}{\rightleftharpoons}} D \xrightarrow{e_4} E$$

Las dos primeras reacciones son reacciones reversibles de baja energía, cada una catalizada por una enzima única. La tercera reacción es una reacción de alta energía que tiene enzimas separadas, las cuales catalizan las reacciones en cada dirección. La cuarta reacción es una reacción irreversible de alta energía catalizada por una enzima única. En esta vía metabólica no existe ruta alguna por la cual E pueda convertirse de nuevo en A debido, al último paso irreversible. Sin embargo, D y otros intermediarios pueden todos conducir a la formación de A mediante la reversión de la vía. El tercer paso de la vía está intervenido por dos enzimas separadas, y constituye un ejemplo de la forma en que puede regularse la dirección de flujo en una vía metabólica. Si las dos enzimas separadas e_3 y e_5 están sujetas a un control alostérico separado, es posible inhibir e_3, permitiéndoles así a las reacciones proceder en la dirección del producto E, o alternativamente inhibir e_3 y permitirle a D que se convierta en A.

La combinación de reacciones reversibles e irreversibles, juntamente con la variedad de mecanismos de control de las actividades enzimáticas, proporciona a la célula un amplio rango de controles para regular la actividad metabólica. Cuando se consideran los millares de reacciones que ocurren en el cuerpo, y las permutaciones y combinaciones de los posibles puntos de control, el resultado general es en verdad sorprendente, y los detalles de la regulación metabólica a nivel enzimático van más allá del propósito de este libro. En lo que falta de este capítulo consideraremos las vías generales a través de las cuales las células obtienen energía y metabolizan carbohidratos, grasas y proteínas, e indicaremos algunos de los puntos claves de control de estas vías.

ATP y transferencia celular de energía

La función del ATP

El funcionamiento de una célula depende de la capacidad de ésta para extraer y utilizar la energía potencial química encerrada en la estructura de las moléculas orgánicas. Cuando un mol de glucosa se degrada en bióxido de carbono y agua, se liberan 686 kcal de energía. En un tubo de ensayo, toda esta energía se libera en forma de calor que puede utilizarse para desarrollar trabajo, como en una máquina de vapor. Sin embargo, una célula no puede transformar energía calórica en trabajo. A diferencia de la reacción lograda en el tubo de ensayo, parte de la energía química liberada dentro de una célula es capturada por la transferencia directa de la energía potencial química de una molécula a otra; esto es, la pérdida energética de una molécula se transfiere a la estructura química de otra, y así no aparece como calor. Considérese una reacción en la cual una molécula AX se degrada en una molécula de A y X liberando energía química en forma de calor:

$$AX \longrightarrow A + X + \text{energía} \qquad 3\text{-}2$$

Considérese luego una segunda reacción en la cual las moléculas B y X más energía, reaccionan para formar BX, donde BX tiene un contenido energético mayor que la suma de las energías contenidas en B y X:

$$B + X + \text{energía} \longrightarrow BX \qquad 3\text{-}3$$

Si estas dos reacciones se pueden aparear, la energía liberada por la primera puede utilizarse para suministrar la energía necesaria a la segunda. Esto puede llevarse a cabo si AX reacciona directamente con B para formar BX:

$$AX + B \longrightarrow A + BX \qquad 3\text{-}4$$

En esta reacción, X ya no aparece como una molécula separada, ya que ha sido transferida directamente de AX a B, y en el proceso la energía ha sido transferida de AX a BX, y no aparece ya como calor. La energía transferida a BX puede ser transferida aún a otra molécula, C, en una reacción semejante a **3-4**.

$$C + BX \longrightarrow CX + B \qquad 3\text{-}5$$

La energía fue agregada a BX en **3-4** y transferida a CX en **3-5**. En esta serie de reacciones, BX ha actuado como transportador de energía, transfiriendo energía de AX a CX en el proceso de transferencia de X entre las dos moléculas.

La célula obtiene energía útil de las reacciones de degradación que liberan energía apareándolas con las moléculas transportadoras de energía. En todas las células vivas, desde las bacterias hasta el hombre, la principal molécula transportadora de energía en relación con BX es la *adenosina trifosfato* (ATP). Esta molécula consta de tres componentes: una estructura anular conocida como *adenina*; una molécula de azúcar de 5 carbonos, la *ribosa*; y tres grupos fosfatos enlazados en serie a la molécula de azúcar. Cuando en presencia del agua, se rompe el enlace entre el átomo terminal de fósforo y el oxígeno se liberan 7 kilocalorías por mol y el producto resultante es adenosina trifosfato (ADP) y fosfato inorgánico (P_i) (Figura 3-10):

$$ATP + H_2O \longrightarrow ADP + P_i + 7 \text{ kcal/ mol}$$

A la inversa, para sintetizar ATP a partir de ADP y P_i, deben agregarse a la molécula 7 kcal/mol:

$$ADP + P_i + 7 \text{ kcal/ mol} \longrightarrow ATP + H_2O$$

En el proceso de transferencia de fosfato de una molécula a otra se agrega energía al ADP y se libera energía del ATP, dándose una serie de reacciones que son comparables a **3-4** y **3-5.**

$$\begin{aligned} AP + ADP &\longrightarrow A + ATP \\ C + ATP &\longrightarrow CP + ADP \\ \hline \text{Reaccion neta: } AP + C &\longrightarrow A + CP \end{aligned}$$

La energía almacenada en el ATP la utiliza la célula para desarrollar trabajo, esto es, realizar la contracción muscular, el transporte activo de moléculas a través de las membranas celulares, y la síntesis de moléculas orgánicas.

La energía se transfiere constantemente en forma cíclica a través de las moléculas de ATP de la célula. Una molécula típica de ATP puede existir solamente unos pocos segundos antes que su energía sea transferida a otra molécula, y el ADP así formado se reconvierte rápidamente en ATP mediante el apareamiento con las reacciones que liberan energía, a saber, la degradación de carbohidratos, lípidos, o proteínas. Aunque la energía está almacenada en la estructura de la molécula de ATP, su función no es la de almacenar energía sino la de transferirla de una molécula a otra. De esta manera la energía total almacenada en todas las moléculas de la

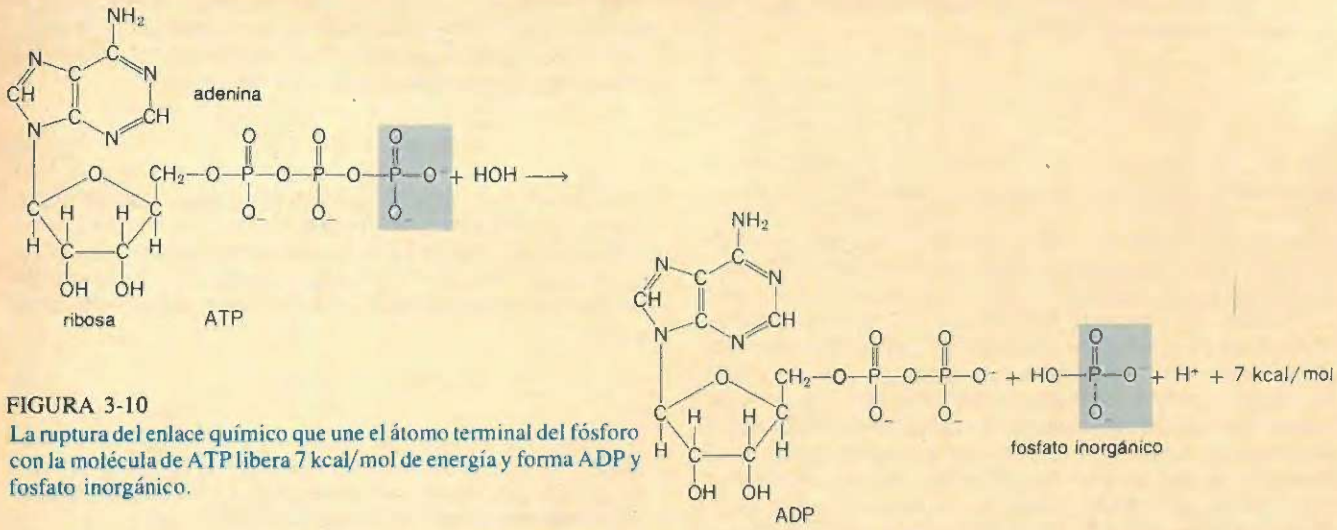


FIGURA 3-10
La ruptura del enlace químico que une el átomo terminal del fósforo con la molécula de ATP libera 7 kcal/mol de energía y forma ADP y fosfato inorgánico.

célula puede atender las exigencias de energía de la célula sólo durante una fracción de minuto. El almacenamiento real de energía en el cuerpo está a cargo de las moléculas de carbohidrato, lípido y proteína, las cuales transfieren energía en forma continua al ATP. La mayor parte de la transferencia de energía al ADP para formar ATP se realiza en los organelos especializados de la célula, conocidos como mitocondrios.

Mitocondrias

Las palabras griegas de las cuales toman su nombre los mitocondrias (*mitos*, que significa hilo y *chondros*, gránulo) caracteriza la apariencia que presentan estos organelos en el microscopio de luz. Con la ampliación superior que da el microscopio electrónico, se observa que el mitocondrio posee una estructura altamente organizada (Fig. 3-11). Se aprecian claramente dos membranas, una exterior lisa, que rodea el mitocondria, y otra interna, que a intervalos se pliega hacia la parte central del mitocondrio, formando *crestas* (del latín *crista*, que significa cresta o cerro). El espacio central del mitocondria se conoce como la *matriz* (Figura 3-12). La mayoría de los mitocondrios tienen una forma cilíndrica aunque algunos son esféricos. El número total de los mitocondrios de una célula varía según el tamaño y consumo de energía de la célula. Las células que utilizan grandes cantidades de ATP, tales como las células del músculo cardíaco, tienen grandes cantidades de mitocondrios, mientras poseen un número inferior las células que tienen menores exigencias energéticas. Una célula hepática posee aproximadamente 800 mitocondrias; el espermatozoide que es una célula mucho más pequeña, contiene sólo unos 20.

Durante la década de 1940, se desarrollaron métodos para aislar de las células los diversos organelos subcelulares; consisten ante todo en romper las células sometiendo un tejido a fuerzas de desplazamiento en un homogenizador de vidrio (Figura 3-13); el homogenizado resultante consiste en una suspensión de organelos celulares, más los compuestos citoplasmáticos no asociados a las estructuras de la célula. Se centrifuga luego el homogenizado a muy alta velocidad, con lo cual se logra que las partículas se sedimenten como resultado de la fuerza centrífuga. Las partículas de alta densidad y gran tamaño son las primeras en acumularse en el fondo del tubo; las partículas más pequeñas se sedimentan más lentamente y forman varias capas sobre las partículas más densas. Mediante la variación de la velocidad y tiempo de la centrifugación, es posible recoger diversas fracciones de partículas celulares, como también la fracción de sobrenadante que contiene las sustancias que no constituyen organelos de la célula. Para obtener algunos de los elementos más livianos, deben crearse fuerzas 100.000 veces superiores a la fuerza de gravedad. Con el aislamiento de los mitocondrios respecto de la célula se hizo posible estudiar directamente los componentes químicos y la actividad bioquímica de aquéllos.

La función primordial de los mitocondrios es la de acoplar a la síntesis del ATP parte de la energía liberada durante la degradación de las moléculas orgánicas. La mitocondria ha recibido a menudo la denominación de planta de energía de la célula, ya que el 95% de las moléculas de ATP sintetizadas a partir de la degradación de la glucosa, y 100 por ciento de la degradación de los ácidos grasos se sintetizan dentro de este organelo. Esta síntesis de ATP se realiza a través de un proceso de acoplamiento altamente especializado conocido como *fosforilación oxidativa*.

Fosforilación oxidativa

En la degradación de carbohidratos, grasas y proteínas, muchas de las reacciones químicas implican la remoción de los átomos de hidrógeno de los diversos productos intermedios formados durante la degradación. Estas reacciones requieren, por lo general, una coenzima, tal como NAD, a la cual se transfieren los átomos de hidrógeno durante la reacción, por ejemplo, la conversión 3-1 de ácido láctico en ácido pirúvico. Una ecuación generalizada para expresar la remoción del hidrógeno respecto de una molécula puede formularse así:

$$BH_2 + NAD \longrightarrow B + NADH_2$$

Aquí, parte de la energía potencial química almacenada en la molécula de BH_2 se ha transferido a $NADH_2$ junto con los dos átomos de hidrógeno.

Como resultado de tales transferencias de hidrógeno, puede transferirse gran parte de la energía potencial química de las moléculas de carbohidrato, grasa y proteína a las moléculas coenzimáticas. El proceso de fosforilación oxidativa utiliza esta energía para sintetizar ATP. Dado que los átomos de hidrógeno pueden obtenerse de una gran variedad de moléculas orgánicas de la célula, el proceso ilustra la forma en que la energía obtenida de muchas fuentes, puede canalizarse hacia el transportador común de energía, el ATP. ¿Cómo pasa al ATP la energía transferida a las moléculas transportadoras de hidrógeno?

La transferencia de energía de $NADH_2$ al ATP implica una serie compleja de reacciones que ocurren en las membranas

interiores de las mitocondrias. Estas membranas contienen un grupo de proteínas férricas conocidas como citocromas (por razón de su color brillante), las cuales toman un par de electrones de los hidrógenos del $NADH_2$ (Figura 3-14) y, después de pasar estos electrones a través de una secuencia de citocromas diferentes, los donan eventualmente al oxígeno

FIGURA 3-11
Micrografía electrónica de una mitocondria y del citoplasma que la rodea (*Micrografía cortesía del Dr. K.R. Porter.*)

molecular, el cual reacciona entonces con los iones hidrógeno formados al comienzo de las reacciones de la secuencia para formar agua. La reacción general puede formularse así:

$$NADH_2 + \tfrac{1}{2}O_2 \xrightarrow{\text{citocromos}} NAD + H_2O + 52 \text{ kcal/mol}$$

El resultado total es energéticamente similar a la reacción entre el hidrógeno y el oxígeno para formar agua con la liberación de energía. ¿Por qué ha de proceder la célula a través de una serie tan compleja de reacciones para realizar lo que en esencia es formación de agua a partir de hidrógeno y oxígeno? Si $NADH_2$ reaccionara directamente con el oxígeno, se liberaría la totalidad de las 52 kcal de energía. Sin embargo, sólo 7 kcal de energía formarían ATP de ADP y fosfato inorgánico, y las restantes 45 kcal de energía aparecerían como calor perdido. Por el contrario, pasando por la cadena de

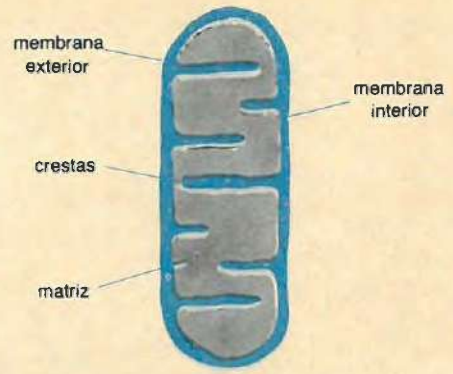


FIGURA 3-12
Estructura de una mitocondria

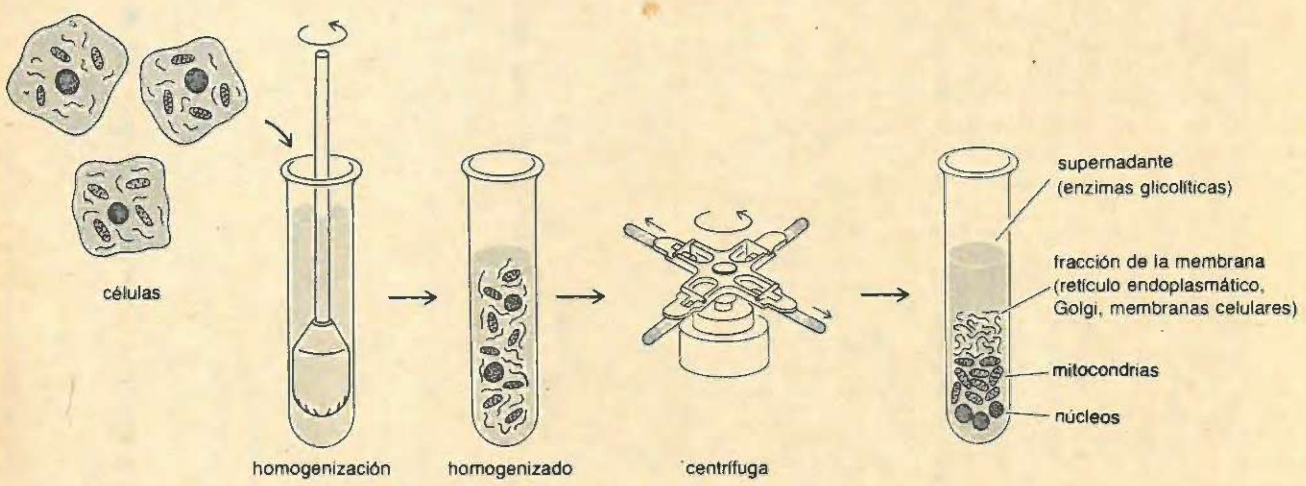


FIGURA 3-13
Aislamiento de componentes celulares mediante homogenización y centrifugación.

citocromas, se liberan las mismas 52 kcal de energía, pero en pasos pequeños, juntamente con la transferencia de cada electrón entre los citocromos sucesivos. La energía liberada en cierta cantidad de estos pasos puede acoplarse con la síntesis de ATP, originando así la formación de tres moléculas de ATP, a partir de cada reacción entre $NADH_2$ y el oxígeno, en lugar de una sola molécula. Dado que cada ATP formado requiere 7 kcal de energía y que son tres las moléculas de ATP que se forman, de un total de 52 kcal liberadas de la reacción del $NADH_2$ con el oxígeno, se transfiere a las moléculas de ATP un total de $3 \times 7 = 21$ kcal de energía. La eficiencia del proceso es por consiguiente $21/52 \times 100 = 40$ por ciento, y el 60% restante de la energía, aparece como calor. El proceso general de la fosforilación oxidativa aparece resumido en la Figura 3-15.

Deben anotarse varias propieades generales de la fosforilación oxidativa. El $NADH_2$ no es la única coenzima que puede donar hidrógeno al sistema de los citocromas. En algunos casos, el donador de hidrógeno entra a la cadena de citocromas en un punto que está más allá del primer sitio de formación de ATP, y como resultado no pueden formarse sino dos moléculas de ATP, y no tres, a partir de cada par de átomos de hidrógeno. Uno de los resultados generales de la fosforilación oxidativa es la regeneración de la coenzima NAD, la cual queda disponible para recoger otro par de átomos de hidrógeno y transferirlos a la cadena de citocromas.

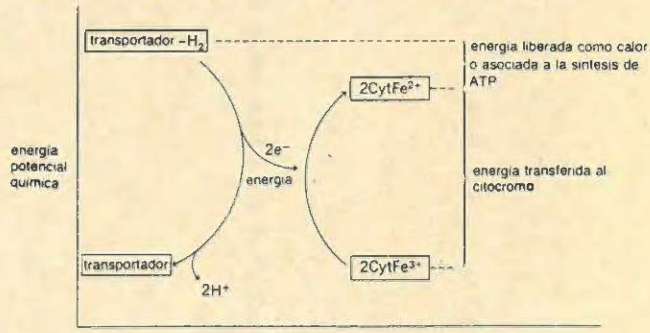


FIGURA 3-14
Cambios en la energía potencial química que acompañan la transferencia de electrones del transportador $-H_2$ a los átomos de hierro de los citocromas.

Si el oxígeno no está disponible para el sistema de citocromos, las mitocondrias no formarán ATP. Dado que las mitocondrias suministran alrededor del 95% del ATP formado

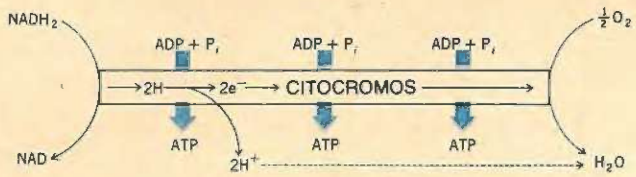


FIGURA 3-15
La energía se agrega a la formación de ATP en tres puntos de la cadena de citocromas durante la fosforilación oxidativa.

en la mayoría de las células, la ausencia de oxígeno significa ausencia de la energía que el ATP debe suministrar para mantener la estructura y funcionamiento celulares; en estas circunstancias, la célula muere. La causa de la muerte por envenenamiento con cianuro es igual a la de la muerte por falta de oxígeno. El envenenamiento con cianuro es una consecuencia directa de la reacción química entre el cianuro y el citocroma final de la cadena, que impide la transferencia de electrones y bloquea la producción de ATP por parte de los mitocondrios. La demanda de oxígeno por parte de todas las formas superiores de vida está pues relacionada con la utilización del oxígeno por parte de los mitocondrios para transferir energía química al ATP. El oxígeno se combina con el hidrógeno y culmina en una molécula de agua. Casi un 99 por ciento de todo el oxígeno molecular utilizado por una célula se gasta en este proceso de fosforilación oxidativa para formar ATP.

Vías metabólicas

El metabolismo total de una célula puede dividirse en cierto número de vías metabólicas que comprenden las categorías principales de moléculas orgánicas: los carbohidratos, lípidos y proteínas. Las vías para la degradación de estas sustancias están acopladas a la formación de ATP a fin de suministrar la energía necesaria para el mantenimiento de la estructura y funcionamiento celulares. Existen igualmente vías para la síntesis de estas sustancias. Hay además, cierto número de vías para sintetizar productos finales especiales tales como hormonas, los cuales pueden ser secretados por las células. El metabolismo de una célula puede subdividirse ulteriormente según la localización de las diversas enzimas que participan en determinada vía metabólica. Muchas de las enzimas de determinada vía están ubicadas en uno de los organelos celulares, en la misma forma en que las enzimas para la fosforilación oxidativa están localizadas en los mitocondrios. No trataremos de describir todas las vías metabólicas de una célula, sino tan sólo las vías principales a través de las cuales se degradan o sintetizan los carbohidratos, lípidos, y proteínas.

Metabolismo de los carbohidratos

La función primordial de los carbohidratos en el cuerpo es la de suministrar una fuente de energía de fácil disponibilidad que pueda unirse a la síntesis de ATP. El carbohidrato más importante del cuerpo es la glucosa, la cual en presencia del oxígeno puede metabolizarse para formar bióxido de carbono y agua con la liberación de energía de 686 kcal/mol:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O + 686 \text{ kcal/mol}$$

Dado que se requieren 7 kilocalorías por mol de energía para sintetizar ATP de ADP y P_i, en teoría sería posible sintetizar 686/7 = 98 moles de ATP por mol de glucosa mediante el apareamiento de toda la energía liberada de la degradación de la glucosa, con la síntesis de ATP. Sin embargo, sólo se forman 38 moles de ATP apareciendo como calor el resto de la energía. La reacción total como ocurre en la célula puede formularse así:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 + 38ADP + 38P_i \longrightarrow 6CO_2 + 6H_2O + 38ATP + 38H_2O + 420 \text{ kcal/mol (calor)}$$

El total de las 686 kilocalorías de energía liberadas por la glucosa no se liberan en una reacción única, sino en cantidades pequeñas, en cada una de las 19 reacciones que degradan la glucosa en bióxido de carbono y agua. Algunas de estas reacciones se aparean con la síntesis de ATP; otras simplemente liberan energía directa, como calor.

La vía metabólica para la degradación de la glucosa en bióxido de carbono y agua puede dividirse en dos partes, la primera de las cuales comprende la degradación de la glucosa en ácido pirúvico (y en algunos casos en ácido láctico), y la segunda la conversión del ácido pirúvico en bióxido de carbono y agua, en presencia de oxígeno. Las enzimas que median en estos dos conjuntos de reacciones se encuentran en diferentes partes de la célula. El mecanismo de la síntesis de ATP es asimismo diferente. La importancia de esta división del metabolismo de la glucosa será evidente cuando se expongan los eventos químicos que ocurren en las dos vías.

Glicólisis La secuencia de las reacciones intervenidas por enzimas que conducen de una molécula de glucosa a dos moléculas ya de ácido pirúvico ya de ácido láctico, se conoce como *glicólisis*. Las enzimas glicolíticas se encuentran en el citoplasma de la célula y no están asociadas con ningún organelo en particular.

Las reacciones que conducen a la formación de ácido pirúvico aparecen detalladas en la Figura 3-16, a fin de ilustrar algunos principios generales relacionados con la transformación de la estructura química durante el metabolismo. Cada paso de la secuencia modifica sólo ligeramente la estructura química de la molécula precedente, pero la secuencia total de reacciones altera notablemente la estructura de la molécula de la glucosa. Estas reacciones ilustran el principio general de que las transformaciones químicas que se operan en la célula, ocurren a través de cierto número de alteraciones pequeñas producidas en la estructura química más bien que por cambios radicales ocurridos en una sola reacción. Nótese que todos los productos intermedios entre la glucosa y el ácido pirúvico contienen un grupo fosfato ionizado. Al exponer la permeabilidad de la membrana celular, encontramos que las moléculas ionizadas eran por lo general incapaces de difundirse a través de la barrera lípida de la membrana. Una vez por por lo tanto que la glucosa ha sido objeto de fosforilación en la reacción (1), los productos intermedios de la glicólisis quedan atrapados dentro de la célula y no pueden filtrarse a través de la membrana celular.

Una de las funciones principales de la glicólisis es la de transferir parte de la energía química de la glucosa al ATP, en ausencia de oxígeno. Es algo sorprendente,por lo tanto, hallar que la primera reacción es la transferencia de fosfato mediante la cual éste pasa del ATP a la glucosa a fin de formar 6-fosfato glucosa. En la reacción (3), se utiliza una segunda molécula de ATP en la transferencia de fosfato a 6-fosfato glucosa. Así pues, se han utilizado dos moléculas de ATP para obtener fructosa 1,6-difosfato, pero aún no se ha sintetizado ningún ATP nuevo. Podría parecer antiecónomico usar ATP, cuando el objetivo es sintetizar ATP; sin embargo, el

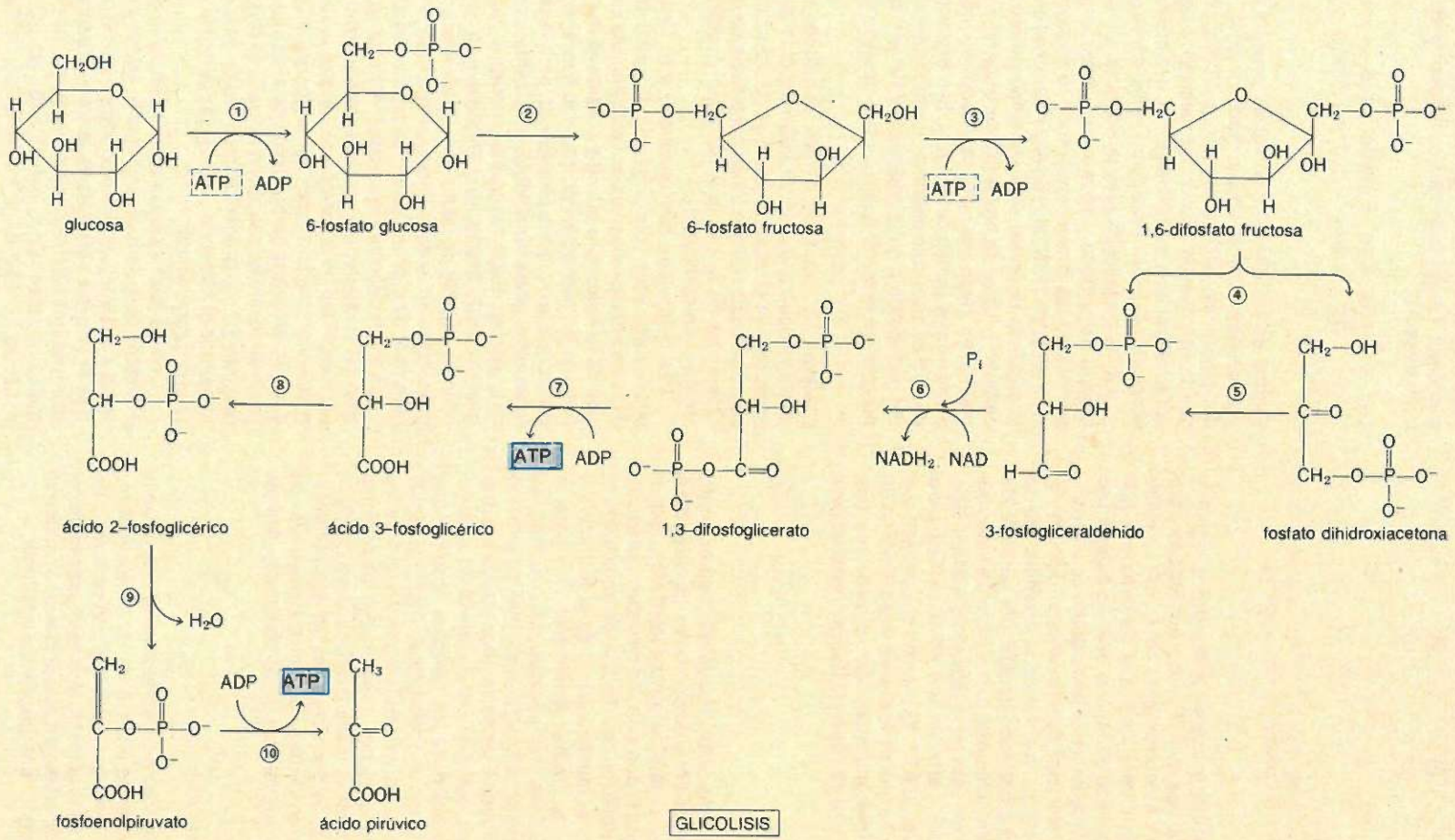


FIGURA 3-16 La vía glicolítica mediante la cual la glucosa se convierte en dos moléculas de ácido pirúvico.

ATP utilizado durante las etapas iniciales de la glicólisis se recupera en la reacción (7). En las etapas iniciales de la glicólisis el ATP suministra los grupos fosfato ionizados que atrapan los productos intermedios dentro de la célula, y elabora los productos intermedios requeridos para las etapas posteriores de la glicólisis.

La reacción (4) divide una molécula de 6 carbonos en dos moléculas diferentes de tres carbonos cada una, de las cuales una se convierte en la otra mediante la reacción (5), siendo el resultado general el de convertir una molécula de 6 carbonos en dos moléculas idénticas de tres carbonos. La reacción (7), conduce a la primera síntesis directa de ATP en la vía glicolítica, al ser transferido directamente al ADP uno de los grupos fosfato del 1,3-difosfoglicerato. Este tipo de transferencia directa de energía de un sustrato al ADP se conoce como *fosforilación del substrato*. (Obsérvese que esta fosforilación del substrato no incluye oxígeno molecular.) En esta reacción, parte de la energía de los intermediarios de la glucosa se transfiere directamente al ATP, a diferencia del proceso de fosforilación oxidativa, en que la energía se transfiere primero a la molécula transportadora de hidrógeno, la cual a la vez transfiere su energía al ATP por medio de los citocromos.

Dado que la molécula de glucosa de seis carbonos se convirtió en dos moléculas de tres carbonos durante las reacciones (4) y (5), de la glucosa pueden sintetizarse, durante la reacción (7), dos moléculas de ATP, una de cada una de las moléculas de tres carbonos. Esta reacción reemplaza las dos moléculas de ATP utilizadas en las reacciones (1) y (3). Durante la reacción (10), se sintetizan dos moléculas adicionales de ATP mediante el proceso directo de fosforilación del sustrato. Estas dos moléculas representan una ganancia neta de ATP por parte de la célula.

Los pasos importantes de la vía glicolítica aeróbica están resumidos en la Figura 3-17. En los estados iniciales de la glicólisis se utilizan dos moléculas de ATP, pero eventualmente se forman cuatro moléculas de ATP dando así a la célula una ganancia neta de dos ATP. Además, el ATP puede asimismo sintetizarse del $NADH_2$ formado durante la reacción (6) por el proceso de fosforilación oxidativa. Esto conduce a una síntesis adicional de seis moléculas de ATP, tres de cada una de las moléculas de $NADH_2$ formadas en la reacción (6). El proceso de fosforilación oxidativa conduce a la transferencia eventual de los dos átomos de hidrógeno al oxígeno, liberando así NAD, que a su vez puede proseguir a través de la reacción (6).

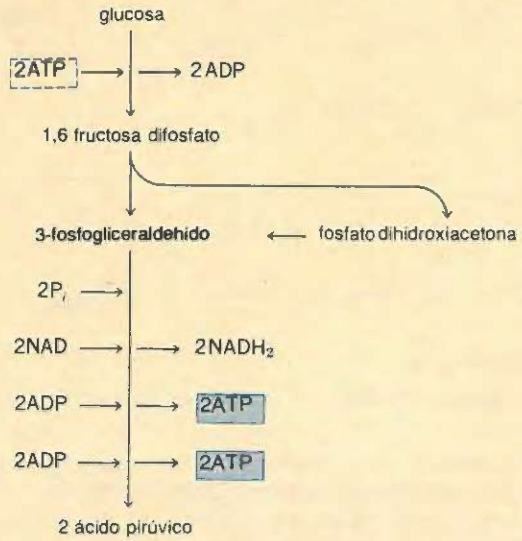


FIGURA 3-17
Pasos principales que conducen de la glucosa al ácido pirúvico durante la glicólisis.

En ausencia del oxígeno, el $NADH_2$ no puede convertirse en NAD por transferencia de los átomos y electrones de hidrógeno al sistema de los citocromos. Si no hubiera otro mecanismo para convertir el $NADH_2$ nuevamente en NAD, todo el proceso glicolítico podría detenerse después que la cantidad reducida de NAD que hay en la célula se ha convertido en $NADH_2$ durante la reacción (6), porque la reacción (6) no puede ocurrir sin NAD. Por consiguiente, la falta de oxígeno detendría la glicólisis. Hay sin embargo, otro medio para generar NAD a partir de $NADH_2$, como se observa en la Figura 3-18. La adición de dos átomos de hidrógeno al ácido pirúvico origina la formación de ácido láctico; el $NADH_2$ es el donador de hidrógeno para esta reacción, y durante el proceso se convierte en NAD. Aún en ausencia de oxígeno (condiciones anaeróbicas), el $NADH_2$ puede, por tanto, convertirse en NAD, y la glicólisis puede continuar, siendo el producto final ácido láctico en lugar de pirúvico. Esta degradación de la glucosa en ácido láctico se conoce como *glicólisis anaeróbica*. Obsérvese que la cantidad de ATP sintetizado por molécula de glucosa durante la glicólisis anaeróbica es menor que la de la glicólisis aeróbica (dos versus ocho), por razón de la ausencia de las seis moléculas adicionales de ATP sintetizadas de las dos de $NADH_2$ por fosforilación oxidativa.

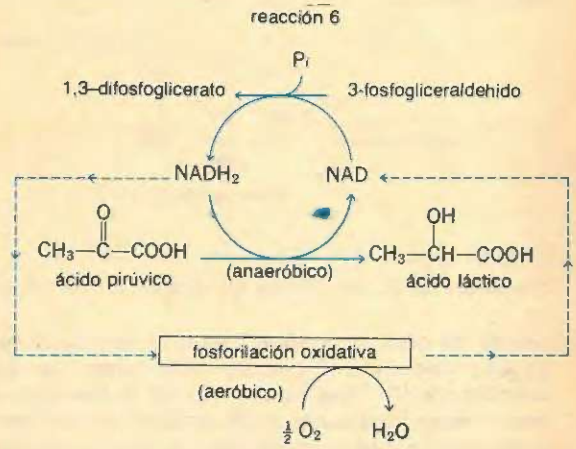


FIGURA 3-18
Vías para la conversión de $NADH_2$ en NAD.

Algunos organismos, por ejemplo ciertas especies de bacterias, pueden funcionar y multiplicarse en condiciones completamente anaeróbicas, obteniendo su energía por procesos anaeróbicos muy similares al de la glicólisis. Las células de la levadura sobreviven y se multiplican en condiciones anaeróbicas mediante el uso de energía derivada de la conversión de glucosa en alcohol a través de la fermentación, la cual es idéntica a la glicólisis a excepción de que en las etapas terminales el ácido pirúvico se convierte en alcohol. Todos los organismos superiores, incluyendo al hombre, son organismos aeróbicos, y requieren oxígeno molecular para sobrevivir y funcionar, aunque ciertos procesos del cuerpo humano pueden funcionar, como de hecho sucede, en ausencia de oxígeno durante cortos períodos de tiempo, ya que las células pueden sintetizar algún ATP por medio de glicólisis anaeróbica.

El Ciclo Krebs La segunda parte de la vía de degradación de la glucosa comprende la conversión de ácido pirúvico en

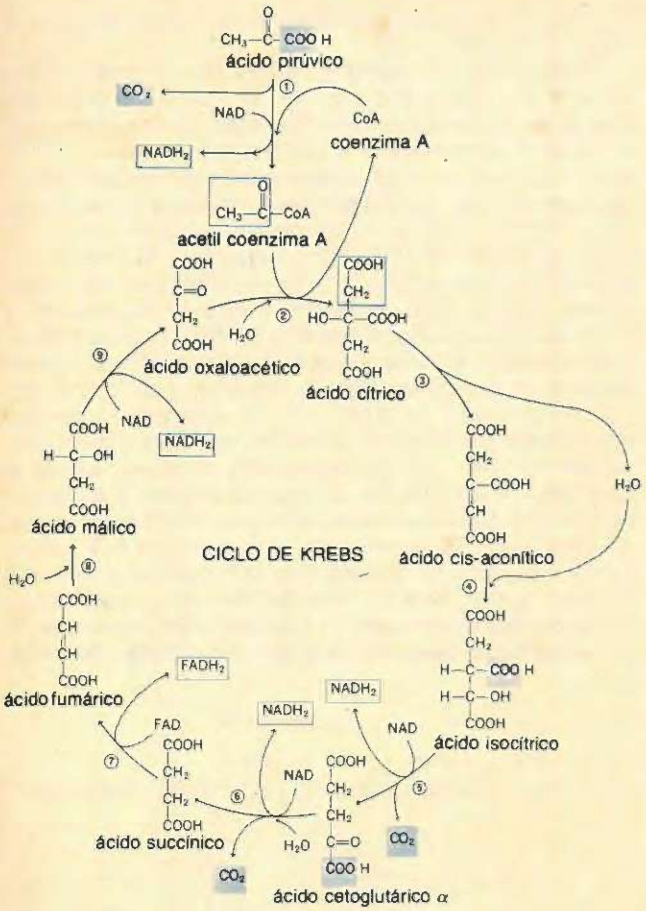


FIGURA 3-19
Reacciones del ciclo de Krebs que ocurren en los mitocondrios.

bióxido de carbono y agua contando con la presencia de oxígeno molecular y el apareamiento de estas reacciones con la síntesis de ATP. Las enzimas que median en estas reacciones se hallan localizadas en los mitocondrios, a diferencia de la distribución libre de las enzimas glioliticas en el citoplasma de la célula. La Figura 3-19 presenta las nueve reacciones de la degradación del ácido pirúvico. Esta reacción general puede formularse así:

$$2CH_3{-}C(=O){-}COOH + 5O_2 \longrightarrow 6CO_2 + 4H_2O$$

En la molécula de ácido pirúvico los tres átomos de carbono eventualmente terminan en bióxido de carbono. La primera molécula de bióxido de carbono se forma en la reacción (1) y se deriva del grupo carboxilo del ácido pirúvico. Nótese que los átomos de oxígeno del bióxido de carbono se derivan del oxígeno que hay en el ácido pirúvico, y no del oxígeno molecular. En esta misma reacción, la parte restante de dos carbonos del ácido pirúvico, conocida como acetato, se transfiere a la coenzima A, para formar acetil CoA. La molécula coenzimática A actúa como transportador para el acetato transfiriéndolo de una molécula a otra, de la misma manera como el NAD es transportador respecto del hidrógeno, y el ATP lo es respecto de la energía. La coenzima A es un derivado del ácido pantoténico (una de las vitaminas del complejo B), y participa en numerosas reacciones de la célula en que se halle comprometido un fragmento de acetato. No hay una consunción neta de la coenzima A puesto que es devuelta a su estado original en la reacción (2), cuando transfiere acetato a la molécula de ácido oxaloacético.

En la reacción (2), el fragmento de acetato de dos carbonos del acetil CoA se transfiere al ácido oxaloacético de cuatro carbonos para formar el ácido cítrico de seis carbonos. Las 7 reacciones restantes operan en un ciclo que va del ácido cítrico de 6 carbonos, al ácido oxalacético de cuatro carbonos el cual nuevamente se convierte en ácido cítrico mediante la adición de acetato. Este ciclo se conoce como *ciclo de Krebs* en honor de Hans Krebs, quien estableció la secuencia de reacciones a principios de la década del 40, y por dicho trabajo recibió el premio Nobel en 1952. Por razones obvias, el ciclo se conoce también como *ciclo del ácido cítrico* o *del ácido tricarboxílico*.

Un resumen de las reacciones esenciales de la reacción del ácido pirúvico aparece en la Figura 3-20. La flavina adenina dinucleótida (FAD) que se observa en la figura, es una molécula coenzimática transportadora de hidrógeno, similar al NAD, pero se deriva de la vitamina riboflavina más bien que de la niacina. Las reacciones del ciclo de Krebs han convertido los átomos de tres carbonos del ácido pirúvico en tres moléculas de bióxido de carbono, y han transferido los átomos de hidrógeno a los transportadores de hidrógeno. Hasta el momento, no se ha utilizado oxígeno molecular alguno ni se ha sintetizado ATP. La mayor parte de la energía química del

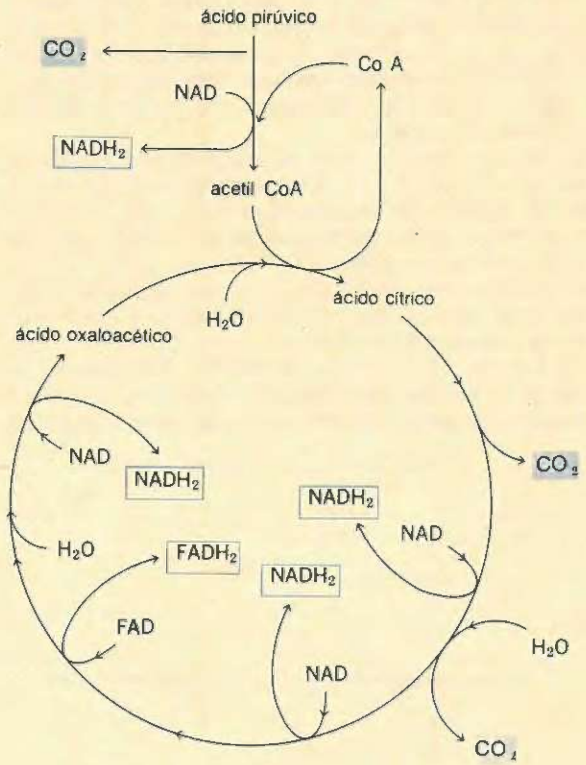


FIGURA 3-20
Diagrama de resumen de las reacciones del ciclo de Krebs.

ácido pirúvico se ha transferido a los transportadores de hidrógeno durante esta secuencia de reacciones.

Los átomos de hidrógeno continúan luego a través del proceso de fosforilación oxidativa, durante el cual se sintetiza ATP. Un total de cinco pares de átomos de hidrógeno se transfiere a los transportadores de hidrógeno durante cada reacción del ciclo de Krebs. Dado que cada par de átomos de

hidrógeno transferidos al oxígeno conduce a la síntesis de tres moléculas de ATP[1], se sintetizan un total de 15 moléculas de ATP durante la degradación de cada molécula de ácido pirúvico.

La figura 3-21 resume las vías para la síntesis de ATP que utilizan la energía liberada durante la degradación de glucosa que se opera en las reacciones glicolíticas y en las del ciclo de Krebs. En presencia de oxígeno, se forman dos moléculas de ATP por fosforilación directa del sustrato durante la glicólisis, y 36 moléculas de ATP por fosforilación oxidativa, mediante la utilización de los 10 pares de átomos de hidrógeno del ciclo de Krebs, y los dos pares de la glicólisis. Puede pues formarse un total de 38 moléculas de ATP, a partir de cada molécula de glucosa. Puesto que por cada mol de glucosa metabolizada en bióxido de carbono y agua se libera un total de energía de 686 kcal, y dado que se han transferido 7 kcal de energía a cada mol de ATP. Formado, se ha transferido al ATP $38 \times \frac{7}{686}$ $100 = 39$ por ciento de la energía potencial total de la glucosa. El 61 % restante de la energía aparece como calor.

En ausencia de oxígeno, no puede ocurrir la fosforilación oxidativa, y el único ATP que puede sintetizarse son las dos moléculas formadas por fosforilación directa del sustrato durante la glicólisis anaeróbica. La energía transferida al ATP durante la glicólisis anaeróbica representa solamente $2 \times 7/686 \times 100 = 2$ por ciento de la energía potencial total de la glucosa. Por consiguiente, $36/38 \times 100 = 95$ por ciento del ATP que puede sintetizarse de la energía liberada a partir de la glucosa, depende del oxígeno y de la fosforilación oxidativa que ocurre en los mitocondrios.

Síntesis y almacenamiento de la glucosa El cuerpo puede sintetizar glucosa. ¿Es la vía metabólica para la síntesis de la glucosa la inversa de aquélla en que se degrada, de tal manera que puedan utilizarse los intermediarios de la vía para sintetizar glucosa? La respuesta es al mismo tiempo *sí* y *no*, según la parte de la vía que se considere. El primer paso de la glicólisis

$$\text{Glucosa} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{hexocinasa}} \text{6-fosfato glucosa} + \text{ADP}$$

es una reacción irreversible. Sin embargo, la glucosa puede formarse a partir de 6-fosfato glucosa mediante una reacción diferente intervenida por una segunda enzima, la glucosa fosfatasa:

$$\text{6-fosfato glucosa} \xrightarrow{\text{glucosa fosfatasa}} \text{glucosa} + P_i$$

La mayoría de las células poseen solamente la enzima hexocinasa pero no contienen glucosa fosfatasa y por consiguiente no pueden formar glucosa a partir de la 6-fosfato glucosa. Por otra parte, las células del hígado poseen ambas enzimas, y como lo veremos, el hígado es el principal órgano que mediante la liberación de la glucosa que ha sintetizado a partir de varios intermediarios, mantiene en la sangre niveles de glucosa más o menos constantes.

[1] En realidad la $FADH_2$ conduce a la síntesis de sólo dos moléculas de ATP debido a la etapa en que éste penetra a la cadena de los citocromas, pero se forma una tercera molécula de ATP por fosforilación a nivel del sustrato, durante la formación de ácido succínico a partir del ácido α-cetoglutárico. El resultado neto equivale a formarse tres ATP a partir de cada molécula transportadora de H_2.

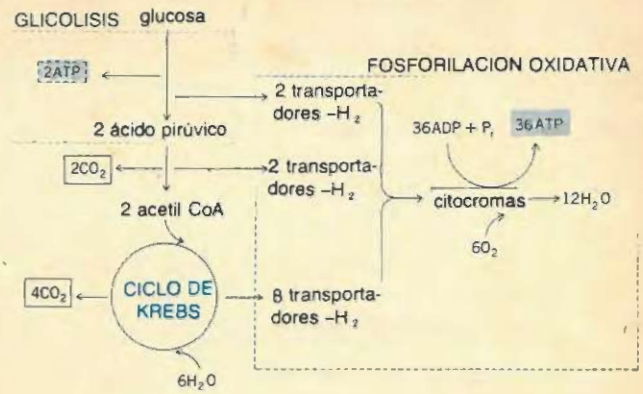


FIGURA 3-21
Diagrama de resumen de la formación de ATP durante la degradación aeróbica de la glucosa en bióxido de carbono y agua.

El resto de la vía glicolítica, desde la 6-fosfato glucosa hasta el ácido pirúvico es reversible. Cualquiera de los intermediarios de esta parte de la vía puede por tanto utilizarse para sintetizar 6-fosfato glucosa. Algunas de las reacciones individuales de esta vía son espontáneamente reversibles y son catalizadas por una sola enzima, en ambas direcciones. En otros puntos de la vía hay dos reacciones irreversibles catalizadas por enzimas separadas en las dos direcciones. Estas enzimas proporcionan puntos de control para regular la dirección del flujo en la vía glicolítica.

En el sitio de unión entre la glicólisis y el ciclo de Krebs, el ácido pirúvico se convierte en acetil CoA. Esta reacción es irreversible y está intervenida por una enzima única tal que el flujo de material puede ocurrir sólo a partir de la glicólisis hacia el ciclo de Krebs, pero no en la dirección opuesta. La consecuencia de esta reacción irreversible es la de no poder utilizarse el acetil CoA para formar glucosa. Como lo veremos dentro de poco, el producto final de la degradación de los lípidos, el acetil. CoA, se introduce en el ciclo de Krebs en este punto y no puede por consiguiente utilizarse para formar glucosa. Las vías reversibles e irreversibles del metabolismo de la glucosa aparecen ilustradas en la Figura 3-22.

A diferencia de las plantas, los animales y el hombre poseen una capacidad limitada para el almacenamiento de glucosa. La mayor parte de la glucosa de los alimentos, o se degrada para sintetizar ATP o bien se convierte en grasa a efectos de almacenamiento. La cantidad reducida que se almacena, primordialmente en los músculos y el hígado, se halla en la forma del polisacárido *glicógeno*, el cual es semejante al polisacárido de las plantas, el almidón. La síntesis del glicógeno comienza con la 6-fosfato glucosa, primer intermediario de la glicólisis. Después de unos pocos pasos, las unidades de glucosa se unen unas con otras para formar el polisacárido glicógeno de cadena larga y ramificada. La reacción final que enlaza las unidades de glucosa con el glicógeno es una reacción irreversible. Por consiguiente, la liberación de glucosa por parte del glicógeno requiere una segunda enzima, y es igualmente una reacción irreversible. Las dos enzimas que catalizan estas reacciones opuestas suministran un punto de control muy importante para regular la degradación y síntesis de glicógeno de las células.

Metabolismo de los lípidos

Las grasas neutras, que constan de tres ácidos grasos adheridos a una molécula de 3 carbonos, el glicerol, constituye la

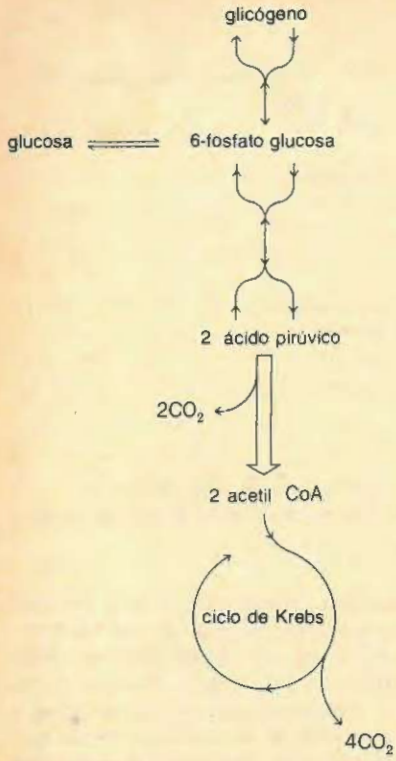
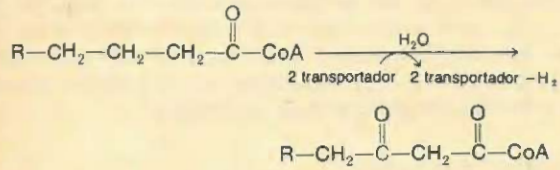


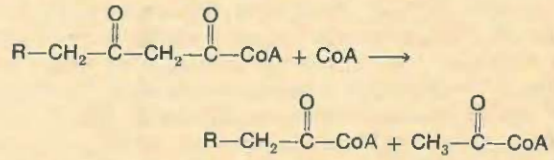
FIGURA 3-22
Reacciones reversibles e irreversibles de la vía que conduce a la degradación y síntesis de la glucosa y el glicógeno.
Las flechas de doble punta indican reacciones reversibles.
Las flechas de una punta indican reacciones irreversibles.

mayoría de los lípidos del cuerpo. La degradación y síntesis de las grasas neutras se asocian íntimamente al metabolismo de la glucosa debido a la formación de productos intermediarios comunes a las dos vías. El paso inicial en la degradación de la grasa neutra comprende la separación de los tres ácidos grasos respecto del glicerol (Figura 3-23). Los ácidos grasos y el glicerol avanzan luego a lo largo de dos vías separadas. El glicerol, siendo un carbohidrato de tres carbonos, entra a la vía glicolítica (formando fosfato dihidroxiacetona, Figura 3-16), punto desde el cual puede ir a través del resto de la vía de los carbohidratos. Y a la inversa, la glucosa puede suministrar el glicerol requerido para la síntesis de grasas neutras.

La degradación de los ácidos grasos requiere la coenzima A y transportadores de hidrógeno tales como NAD. La molécula coenzimática A adhiere al grupo carboxilo al extremo de la molécula de los ácidos grasos. En este paso inicial se utiliza una sola molécula de ATP como en las reacciones iniciales que se operan en la degradación de la glucosa. Ocurre luego una serie de reacciones durante las cuales se agrega una molécula de agua y se transfieren cuatro átomos de hidrógeno a dos moléculas transportadoras de hidrógeno, una de NAD y otra de FAD:



Estas reacciones involucran sólo los tres primeros átomos de carbono de la molécula de ácido graso. El enlace entre el segundo y tercer átomos de carbono se rompe ahora, liberando una molécula de acetil CoA, y agregando al mismo tiempo una molécula de coenzima A al extremo del fragmento restante del ácido graso.



El resultado neto es la transferencia de los dos átomos de carbono terminales del ácido graso al acetil CoA, y la formación simultánea de dos moléculas transportadoras H_2. La nueva molécula de ácido graso y CoA puede igualmente proseguir a través de la misma serie de reacciones, transfiriendo dos carbonos más al acetil CoA. Mediante la repetición de este proceso, se degrada la molécula completa de ácido graso en acetil CoA, en dos carbonos al tiempo. La reacción general para un ácido graso que contenga 18 átomos de carbono puede formularse así:

$$\text{ácido graso} + \text{ATP} + 9\text{CoA} + 16\text{NAD} + 7H_2O \longrightarrow$$
$$9 \text{ acetil CoA} + 16 \text{ transportadores } -H_2 + \text{ADP} + P_i$$

Hasta aquí no se ha formado ningún ATP directamente de la degradación de ácidos grasos, pero sí cierto número de moléculas de transportador $-H_2$ y acetil CoA. Recuérdese que el acetil CoA se forma igualmente del ácido pirúvico a su entrada en el ciclo de Krebs. El acetil CoA derivado de los ácidos grasos puede entrar al ciclo de Krebs en este punto y degradarse en bióxido de carbono y agua, y la energía liberada puede asociarse a la síntesis de ATP. Las moléculas transportadoras $-H_2$ que resultan de la degradación de los ácidos grasos pueden transferir sus hidrógenos a los citocromas de los mitocondrios, y suministrar así una fuente adicional de energía para la síntesis de ATP. Dada la asociación íntima entre los productos de la degradación de los ácidos grasos, el transportador $-H_2$ y el acetil CoA, y dado el metabolismo de estos productos en los mitocondrios, no sorprende hallar que las enzimas que intervienen en la degradación de los ácidos grasos estén localizadas en los mitocondrios. La Figura 3-24 presenta la relación estrecha entre el metabolismo de la grasa neutra y el de la glucosa.

La energía liberada durante la degradación de la grasa neutra se une a la síntesis de ATP en cierto número de puntos. El glicerol que pasa a través de la vía glicolítica conduce a la fosforilación directa del sustrato de ATP, como también a la formación de $NADH_2$, y eventualmente de acetil CoA. El $NADH_2$ y el acetil CoA se unen a la síntesis de ATP en los mitocondrios, y el resultado neto es la formación de 22 moléculas de ATP a partir de cada molécula de glicerol[1]. De cada ácido graso de 18 carbonos, pueden sintetizarse 147 moléculas de ATP a partir del $NADH_2$, $FADH_2$, y acetil CoA formado durante la degradación de los ácidos grasos. Puesto que hay 3 ácidos grasos en cada molécula de grasa neutra, puede formarse un total de 441 ATP. Agregando a este número los 22 ATP formados durante la degradación del glicerol da un total de 463 moléculas de ATP, formadas de la degradación

[1] En el proceso por el cual se pasa del glicerol al dihidroxiacetona fosfato, se utiliza una molécula de ATP y se forma una molécula de $NADH_2$. La cantidad neta de ATP que se forma después que el $NADH_2$ ha donado su hidrógeno a los citocromas es por tanto solamente 2 ATP, en 2 lugar de 3.

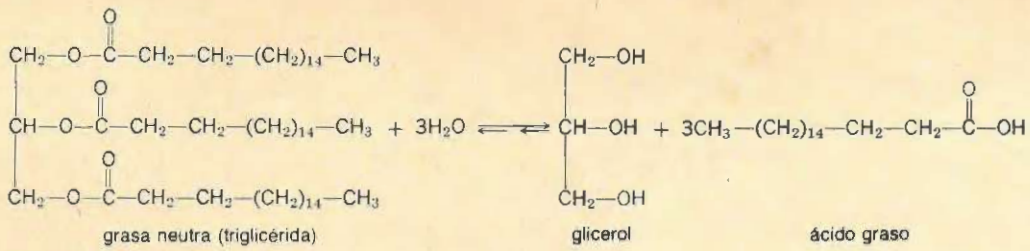


FIGURA 3-23
Degradación de una molécula de grasa neutra en una molécula de glicerol y tres ácidos grasos.

de cada molécula de grasa neutra. La Tabla 3-1 compara el peso molecular de la glucosa y el de la grasa neutra y la cantidad de ATP que puede formarse de cada una de éstas.

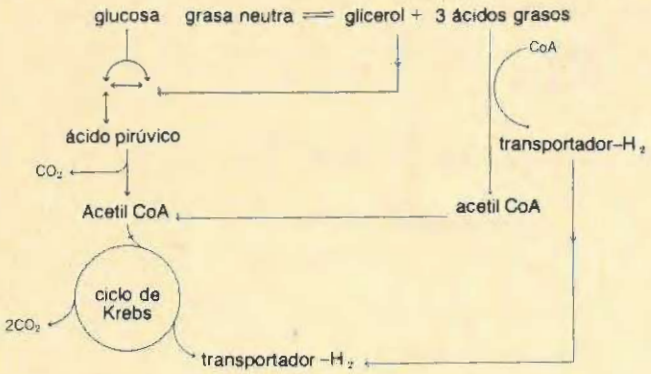


FIGURA 3-24
Vías que unen el metabolismo de las grasas con el metabolismo de los carbohidratos.

TABLA 3-1
ATP que se forma por gramo de glucosa o de triglicérido (grasa)

	Gramos/mol	Moles de ATP/mol	Moles de ATP/gramo
Glucosa	180	38	$\frac{38}{180} = 0{,}21$
Triglicéridos (C_{18})	842	463	$\frac{463}{842} = 0{,}55$

Obsérvese que, por cada gramo, la grasa neutra que se degrada conduce a una síntesis de ATP aproximadamente tres veces mayor que la obtenida con la degradación de un gramo de glucosa. La grasa es por consiguiente, un medio más efectivo que el carbohidrato para almacenar energía química en una célula.

La síntesis de los ácidos grasos está intervenida por un conjunto completamente separado de enzimas. Se encuentran localizadas en el citoplasma más bien que en los mitocondrios, a diferencia de las enzimas para la degradación de los ácidos grasos. El punto de partida para la síntesis de los ácidos grasos es el fragmento de dos carbonos, acetil CoA, y la construcción de la cadena de ácidos grasos procede con dos carbonos a la vez, exactamente como en el caso de la degradación. Puesto que un ácido graso posee un contenido energético superior al de un número equivalente de moléculas de acetil CoA, para la síntesis de ácidos grasos se requiere energía en la forma de ATP. Debe suministrarse además hidrógeno en la forma de transportadores coenzimáticos de hidrógeno.

Podemos ahora identificar la ruta por la cual se convierte el carbohidrato en grasa. La degradación de la glucosa produce acetil CoA, el ingrediente más importante para la síntesis de ácidos grasos. Suministra igualmente ATP y las moléculas transportadoras de hidrógeno que sean necesarias. Por tanto, en presencia de un exceso de carbohidrato, dada la capacidad limitada para almacenar glicógeno o ATP, la acumulación de acetil CoA conducirá por la acción de masas, a la síntesis y almacenamiento de grasa. Cuando se incrementan las demandas metabólicas de ATP por parte de la célula, puede degradarse el lípido almacenado en acetil CoA y metabolizarse en el ciclo de Krebs para producir ATP. Debe hacerse hincapié, sin embargo, en que una vez que la glucosa se ha convertido en ácidos grasos, la grasa no puede utilizarse para formar glucosa por razón de la reacción irreversible entre el ácido pirúvico y el acetil CoA. Por tanto, el acetil CoA producido por la degradación de los lípidos no puede utilizarse para la síntesis de glucosa.

Metabolismo de las proteínas

El metabolismo de la proteína es mucho más complicado que el de los lípidos o carbohidratos. Las proteínas están formadas por 20 aminoácidos diferentes, todos los cuales poseen diversas estructuras químicas, y requieren vías distintas para su síntesis y degradación. Varias enzimas pueden degradar las proteínas en aminoácidos, algunas actuando en los aminoácidos terminales de la cadena, y otras rompiendo los enlaces entre un conjunto específico de aminoácidos, dentro de la cadena. El resultado neto de esta acción enzimática es la producción de un conjunto de aminoácidos en la célula.

$$\text{Proteínas} \longrightarrow \text{aminoácidos}$$

No consideraremos las rutas específicas por las cuales cada aminoácido es sintetizado y degradado por la célula, ya que unos pocos ejemplos serán suficientes para indicar el patrón general.

A diferencia de los carbohidratos y los lípidos, los aminoácidos poseen nitrógeno además de carbono, hidrógeno, y oxígeno. Una vez sustraído el nitrógeno en el grupo amino, el resto de la molécula se convierte en intermediarios que pueden entrar a las vías del metabolismo de la glucosa. Las células tienen varias maneras de sustraerles el nitrógeno a los aminoácidos. El aminoácido puede reaccionar con agua y un transportador de hidrógeno para formar un cetoácido y amoníaco; en una reacción conocida como *desaminación oxidativa* (Figura 3-25). La segunda posibilidad implica la transferencia del grupo amino a un cetoácido (Figura 3-25). Este tipo de reacción se conoce como *transaminación*.

Los ejemplos de la Figura 3-25 ilustran igualmente el metabolismo de los aminoácidos y el de los carbohidratos. El ácido α-cetoglutárico que se forma del ácido glutámico de los aminoácidos es uno de los intermediarios del ciclo de Krebs (Figura 3-19). En el segundo ejemplo, la transaminación de la alanina da por resultado ácido pirúvico, el cual puede metabolizarse en forma de bióxido de carbono y agua, o ser utilizado

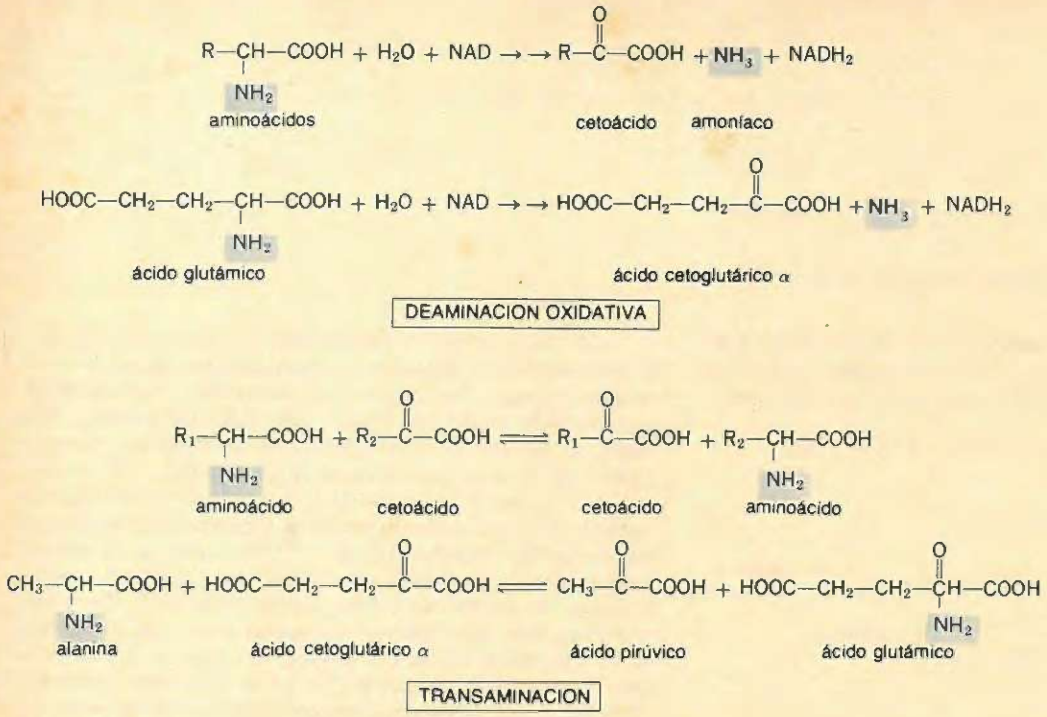


FIGURA 3-25
Deaminación oxidativa y transaminación de aminoácidos.

para sintetizar glucosa o lípido. Aunque hemos dado sólo dos ejemplos de metabolismos de los aminoácidos, los otros 18 pueden transformarse en productos intermedios, que en cierto momento pueden entrar en las reacciones glicolíticas o del ciclo de Krebs y a la inversa, los carbohidratos pueden ser utilizados para sintetizar aminoácidos siempre y cuando exista una fuente de nitrógeno que provea al grupo amino. En algunos casos, el amoníaco actúa como una fuente de nitrógeno para el grupo amino, pero predomina la transaminación. Las células del cuerpo no logran sintetizar la totalidad de los 20 aminoácidos. Un grupo aproximado de ocho, conocido como *aminoácidos esenciales*, debe suministrarse en la dieta humana. Los aminoácidos de la dieta suministran igualmente los grupos aminoutilizados para las reacciones de transaminación durante la síntesis de nuevos aminoácidos.

La degradación completa de los carbohidratos y los lípidos conduce al bióxido de carbono y agua, los cuales pueden considerarse como productos de desecho del metabolismo. El bióxido de carbono es eliminado por los pulmones, y el exceso de agua es excretado primordialmente en la orina. En el metabolismo de las proteínas, los productos finales comprenden igualmente algunos compuestos que contienen nitrógeno, por ejemplo, amoníaco. El amoníaco es muy reactivo y en gran cantidad, es tóxico para las células. Las células del hígado logran destoxificar rápidamente el amoníaco convirtiéndolo en una molécula inerte, la urea. La reacción neta para la síntesis de urea es:

$$\text{Energía} + CO_2 + 2NH_3 \longrightarrow NH_2{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}NH_2 + H_2O$$

En realidad, para la síntesis de la urea se requieren aproximadamente 8 reacciones diferentes, incluyendo cierto número de intermediarios. Una vez formada, la urea es excretada del cuerpo en la orina. Además del nitrógeno, unos pocos aminoácidos contienen átomos de azufre, que eventualmente terminan como sulfato, SO_4^{2-}, el cual puede ser asimismo excretado en la orina.

Interconversión de los carbohidratos, lípidos y proteínas

Habiendo expuesto el metabolismo de las tres clases principales de moléculas que se encuentran en las células, podemos examinar ahora la forma en que cada clase se relaciona con las demás y con los procesos de síntesis de ATP. La Figura 3-26 presenta las vías principales que hemos expuesto y la relación entre los intermediarios comunes. Las tres clases de moléculas pueden entrar al ciclo de Krebs a través de algún intermediario, y así, las tres pueden utilizarse como fuente de energía potencial química para la síntesis de ATP. Los átomos de hidrógeno constituyen el sustrato requerido para la fosforilación oxidativa del ATP. Algunos de estos hidrógenos se derivan directamente de la reacción del ciclo de Krebs; otros pueden provenir de la glicólisis o de la degradación de los ácidos grasos. La glucosa puede convertirse en grasa o en aminoácido a través de intermediarios comunes tales como el ácido pirúvico, el ácido cetoglutárico α, y el acetil CoA. En forma similar, los aminoácidos pueden convertirse en lípidos a través de los intermediarios comunes. Algunos aminoácidos pueden asimismo convertirse en glucosa siempre y cuando puedan transformarse en los intermediarios apropiados de la vía glicolítica. Los ácidos grasos no pueden convertirse en glucosa debido a la irreversibilidad de la reacción del ácido pirúvico en acetil CoA, pero el glicerol puede convertirse en glucosa. El metabolismo es por consiguiente un proceso altamente integrado en que puede utilizarse toda clase de moléculas, si es del caso, para suministrar energía a la célula a través de la síntesis de ATP, y en el cual cada clase de moléculas puede suministrar en gran medida la materia prima necesaria para sintetizar miembros de otras clases.

Fotosíntesis

Los animales no pueden convertir el bióxido de carbono y el agua en glucosa y oxígeno mediante reversión de la vía para

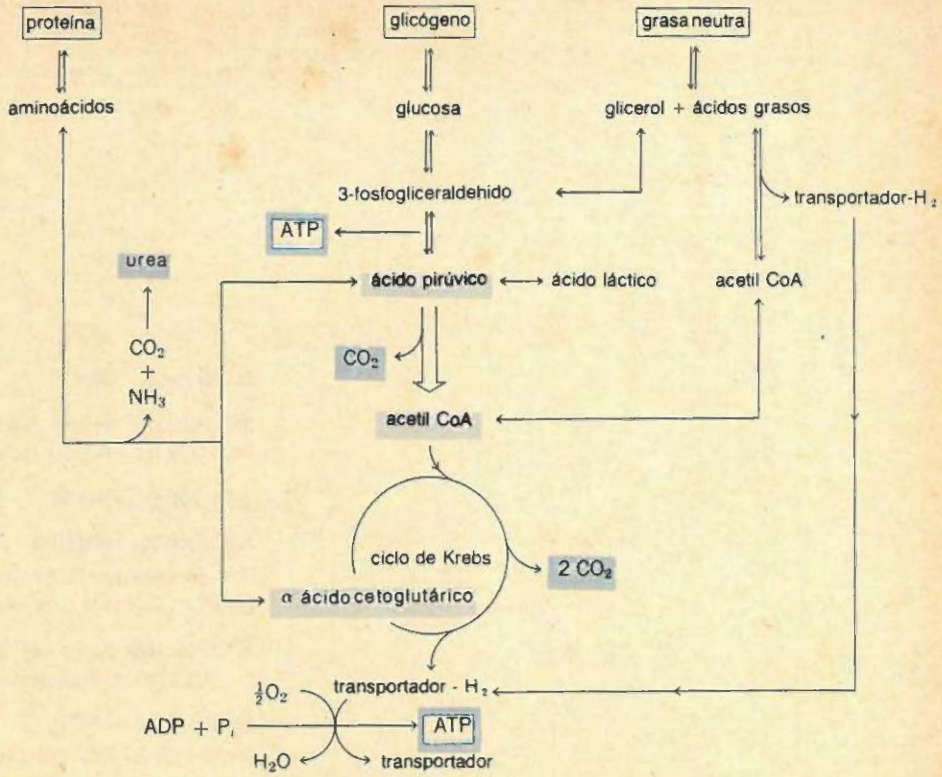


FIGURA 3-26
Interrelaciones entre el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas.

la degradación de la glucosa:

$$\text{Glucosa} + 6O_2 \rightleftharpoons 6CO_2 + 6H_2O + 686 \text{ kcal/mol}$$

Por el contrario, las plantas logran capturar la energía de la luz del sol y utilizar dicha energía para sintetizar glucosa mediante el proceso de *fotosíntesis*. Este proceso de la fotosíntesis de las plantas es el origen del oxígeno de la atmósfera terrestre que utilizan los animales para liberar energía de la glucosa. La Figura 3-27 ilustra la interdependencia entre las plantas y los animales. Todas las formas de vida dependen en última instancia de la energía derivada de la luz solar. Las plantas atrapan parte de esta energía radiante mediante la fotosíntesis, formando así glucosa y oxígeno. Los animales liberan esta energía almacenada en la glucosa mediante la fotosíntesis y la utilizan para realizar las funciones celulares. Esa energía aparece finalmente como calor que no pueden utilizar ni las plantas ni los animales. Hay, por tanto, un flujo continuo de energía procedente del sol, que pasa a través de todos los organismos vivos de la tierra.

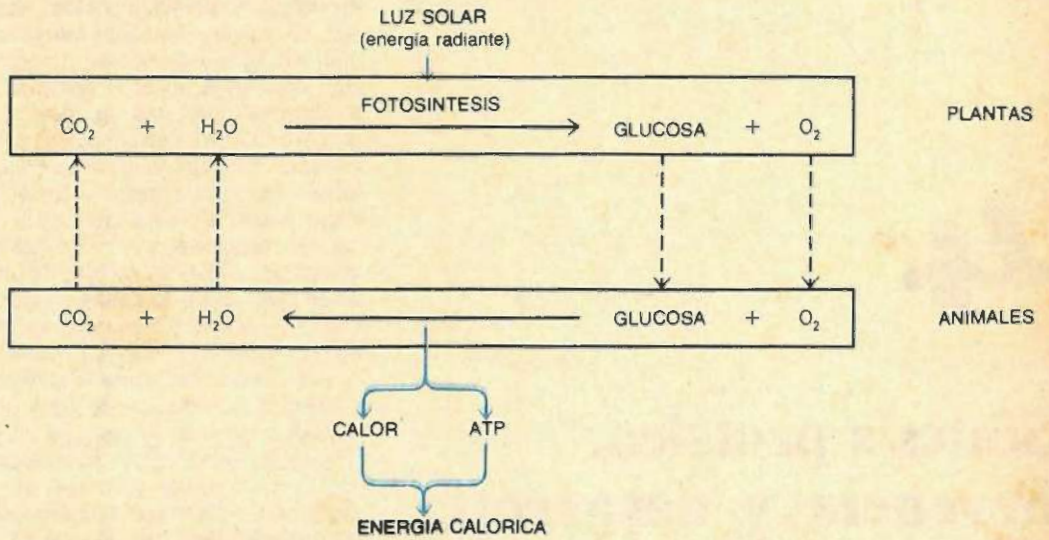


FIGURA 3-27
Flujo de energía que procede del sol y pasa a través de las plantas y animales.

El núcleo celular

Estructura de los ácidos nucleicos
Estructura del DNA/Estructura del RNA

El código genético

La síntesis proteica
El RNA mensajero/Ribosomas/El RNA de transferencia/Síntesis de las proteínas/Secreción proteica/*El aparato de Golgi*

Regulación de la síntesis proteica
Posibles sitios de Regulación/Inducción y represión

Desarrollo celular
Replicación del DNA/División celular/Diferenciación celular

Mutación

Virus

Cáncer

4

Síntesis proteica, herencia y desarrollo celular

Una de las realizaciones más sobresalientes de la biología en el siglo XX es la explicación de la base química de la herencia y su relación con la síntesis proteica. Que un organismo sea un hombre o un ratón, tenga los ojos azules o negros, piel oscura o clara, es algo que depende del tipo de información hereditaria transmitida por los padres a sus hijos. La transmisión de las características hereditarias de célula a célula y de padres a hijos depende de moléculas que contienen información codificada, incorporada a su estructura molecular. Se trata de las moléculas gigantes del ácido desoxirribonucleico (DNA) localizadas en el núcleo celular. Esta información codificada la utiliza la célula para sintetizar proteínas, tanto estructurales como enzimáticas. En el Capítulo 3 describimos la importancia de las enzimas en la catalización de gran variedad de reacciones químicas que ocurren en las células. La composición enzimática total de una célula determina su actividad metabólica, la cual a su vez determina la composición química y actividad funcional. La información hereditaria sale del DNA para convertirse indirectamente, en estructura y función celular mediante la síntesis proteica.

Una sola molécula de DNA puede llevar la información requerida para la síntesis de muchas moléculas proteicas diferentes. Esta información puede dividirse en unidades separadas, conocidas como *genes*. La mayoría de los genes contienen la información correspondiente a una sola proteína, pero algunos llevan la información que se utiliza en la regulación de la actividad de otros genes o en la síntesis de moléculas de ácido ribonucleico (RNA), necesarios para la unión de

moléculas proteicas. Se ha calculado que el DNA total de una célula humana lleva la información correspondiente a 2 ó 3 millones de genes.

Como ejemplo de la expresión de la información genética, considérese el color de los ojos en el hombre. El color se debe a la presencia de determinadas clases de moléculas (pigmentos) dentro de las células del ojo. Para sintetizar estos pigmentos se requiere una secuencia de reacciones mediadas enzimáticamente. Los genes que determinan el color de los ojos, controlan la síntesis de enzimas específicas en esta vía. El tipo de pigmentos sintetizado depende del tipo de enzimas, que a su vez depende del tipo de genes. Así, los genes para el color de los ojos no contienen información acerca de la estructura química de los pigmentos oculares mismos, sino la información requerida para sintetizar las enzimas que intervienen en la formación del pigmento del ojo.

Aunque las moléculas de DNA contienen la información necesaria para la síntesis de proteínas específicas, la molécula de DNA no participa directamente en la elaboración de una molécula proteica. Las moléculas de DNA de una célula están localizadas en el núcleo, mientras la mayor parte de la síntesis proteica ocurre en el citoplasma. El paso de la información de las moléculas del DNA nuclear hasta el sitio de la síntesis proteica, en el citoplasma, se efectúa mediante moléculas de RNA las cuales se forman en la superficie de las moléculas del DNA. La estructura de la molécula del DNA determina la estructura de subunidades moleculares del RNA, y mediante este proceso se lleva la información del DNA al RNA. Las moléculas del RNA son mucho más pequeñas que las del DNA y cada molécula de RNA lleva la información correspondiente a un gen (o máximo, a algunos genes), hacia el interior del citoplasma, donde ocurre finalmente el ensamblaje. En la Figura 4-1 se observa la vía general por la cual la información almacenada en el DNA logra influir en el metabolismo de una célula gracias al proceso de la síntesis proteica.

Con esta orientación general podemos examinar ahora los mecanismos sutiles mediante los cuales utiliza la célula la información codificada que se le ha confiado a la estructura del DNA, para elaborar una proteína a partir de aminoácidos individuales.

El núcleo celular

La estructura del núcleo celular como la reveló el microscopio electrónico, aparece en la Figura 4-2, donde inmediatamente se advierte que el núcleo no tiene la gran variedad de organelos que se encuentran en el citoplasma. El único aspecto estructural prominente lo constituye una región filiforme, de forma irregular, densamente coloreada, conocida como *nucléolo* (núcleo pequeño). El resto del núcleo parece constar de gránulos de densidad variada.

El análisis químico de núcleos aislados indica que prácticamente todo el DNA celular está localizado en el núcleo; sin embargo, una cantidad pequeña se halla asociada con los mitocondrios del citoplasma. El DNA es una molécula larga, filiforme, de un diámetro aproximado de 20° Å. Estas moléculas forman una red laxa de filamentos delgados que dan la apariencia granular al contenido del núcleo. Algunas partes de la cadena del DNA están moderadamente enrolladas dando así lugar a zonas de densidad variable en el núcleo. Esta descripción se aplica al núcleo cuando la célula no está dividiéndose. Cuando esto está ocurriendo, la red laxa de filamentos del DNA se enrosca y se condensa para formar cuerpos cortos de forma de bastón. Por tener estas estructuras cierta afinidad con los colorantes utilizados para hacer visibles las estructuras celulares en el microscopio de luz, se las denominó *cromosomas* (cuerpos coloreados).

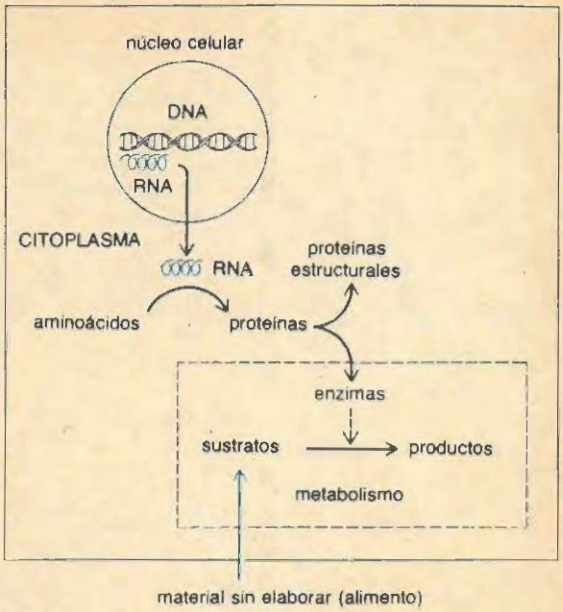


FIGURA 4-1
Las relaciones entre el metabolismo, la síntesis de las enzimas proteicas y la transferencia de la información requerida para la síntesis proteica, desde las moléculas de DNA del núcleo hasta el sitio de la síntesis proteica, en el citoplasma, por parte de las moléculas del RNA.

Además del DNA, el núcleo contiene aproximadamente el 10 por ciento del RNA celular total, la mayor parte del cual está asociada con el nucléolo. Según ciertos estudios bioquímicos, el RNA se sintetiza en el núcleo y pasa al citoplasma. El nucléolo parece ser el sitio en el cual se sintetizan tipos especiales de moléculas de RNA.

Rodeando el núcleo hay una membrana nuclear doble, la cual está atravesada a intervalos por estructuras que tienen la forma de poros, de un diámetro aproximado de 500 Å. Estos poros no deben confundirse con los poros de la membrana celular, de los cuales se cree que tienen solamente de 7 a 8 Å de diámetro. Las diferencias de composición nuclear y citoplasmática de diversas moléculas de bajo peso molecular indican que la membrana nuclear, lo mismo que otras membranas, actúa como barrera selectiva respecto de la entrada y salida de ciertos tipos de moléculas.

Estructura de los ácidos nucleicos

Estructura del DNA

Las moléculas del DNA son las mayores de la célula. Por ser molécula proteica, la del DNA consta de una secuencia de subunidades moleculares unidas entre sí para formar largas cadenas. Una sola célula puede contener cierto número de moléculas de DNA, de diferentes longitudes y, por lo tanto, de diferentes pesos moleculares. Se ha descubierto que los pesos moleculares de las moléculas aisladas del DNA se ubican dentro de un rango de un millón a varios miles de millones. (Las moléculas del DNA son pues de 10 a 100.000 veces más grandes que la mayoría de las proteínas.)

Las subunidades químicas de los ácidos nucleicos se denominan *nucleótidos*. Cada nucleótido consta de 3 componentes: fosfato, un azúcar y una molécula orgánica de forma anular, conocida como *base*, la cual contiene varios átomos de nitrógeno (Figura 4-3). Los nucleótidos del DNA contienen

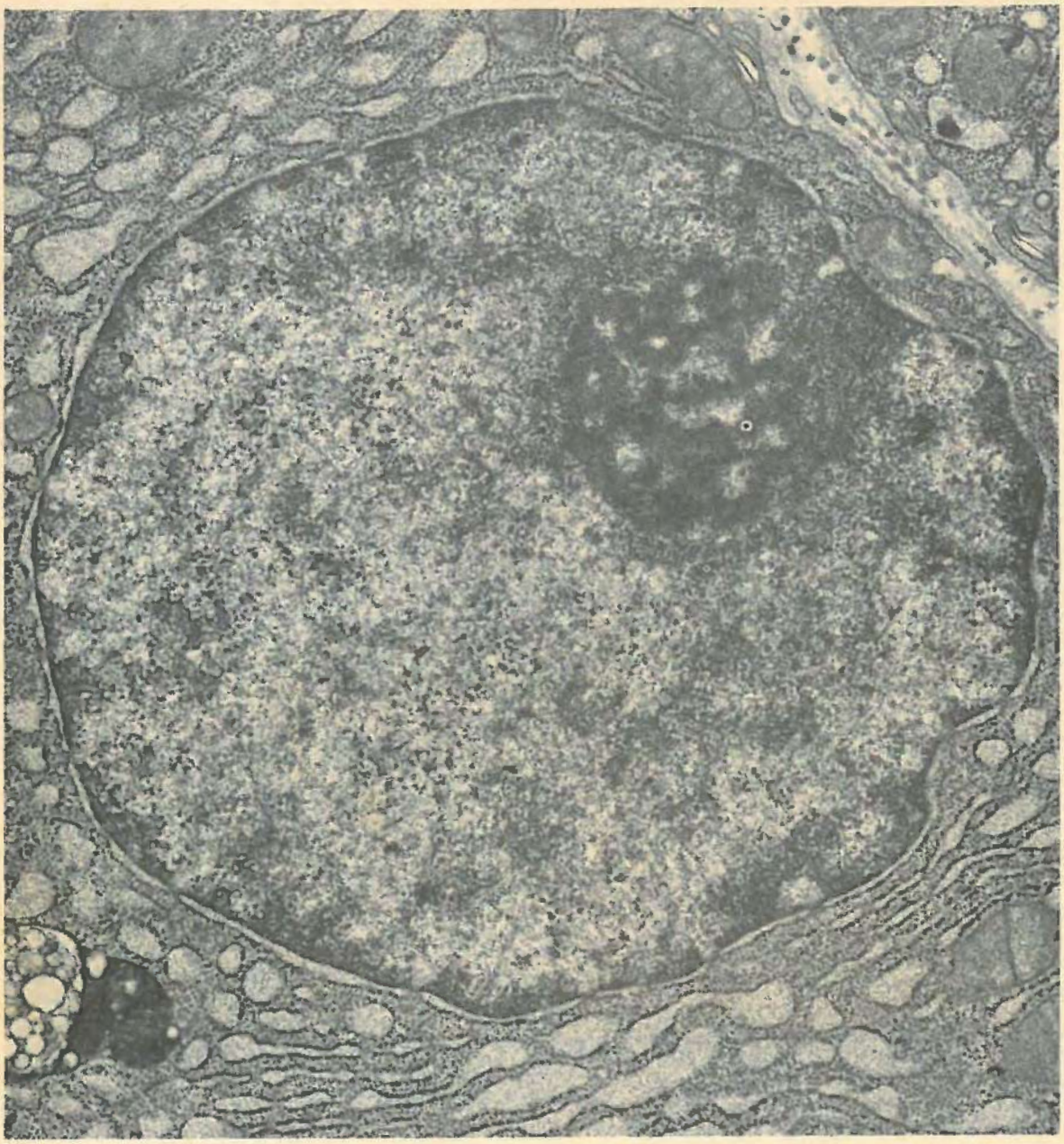


FIGURA 4-2
Micrografía electrónica del núcleo de una célula pancreática.
(Cortesía de Keith R. Porter.)

el azúcar desoxirribosa, de donde el nombre de ácido desoxirribonucleico. Una cualquiera de cuatro bases diferentes puede unirse al azúcar para formar la unidad nucleótida. De acuerdo a su estructura, las cuatro bases pueden dividirse en 2 clases: las bases púricas, adenina (A) y guanina (G), que tienen dos anillos, y las bases pirimídicas, citosina (C) y timina (T), que tienen solamente un anillo. Los nucleótidos se unen para formar las largas cadenas que constituyen la molécula del DNA. El enlace que mantiene juntos a dos nucleótidos adyacentes, ocurre entre el grupo fosfato de un nucleótido y el azúcar del siguiente (Figura 4-4), el cual patrón produce una cadena repetida de azúcar - fosfato a lo largo de la molécula del DNA. Unida a cada azúcar está una base localizada al lado de la cadena de azúcar - fosfato. Esta organización general es similar a la estructura proteica, en la cual los grupos R de los aminoácidos se proyectan al lado de la cadena peptídica (Figura 1-19).

En 1953, James D. Watson y Francis H.C. Crick propusieron un modelo para la estructura tridimensional de la molécula del DNA, el cual ha conducido al conocimiento actual de la forma en que se codifica la información genética en la molécula del DNA y se traduce finalmente en síntesis proteica. Por este trabajo, Watson y Crick recibieron el Premio Nobel en 1962. Descubrieron que una molécula de DNA consta no de una, sino de dos cadenas de nucleótidos, las cuales están enrolladas entre sí formando una doble hélice (Figura 4-5). Se encontró que es igual el número total de bases de purina y pirimidina, en el DNA; que son iguales las cantidades de purina adenina y de pirimidina timina, y asimismo las cantidades de purina guanina y pirimidina citosina. Según estos

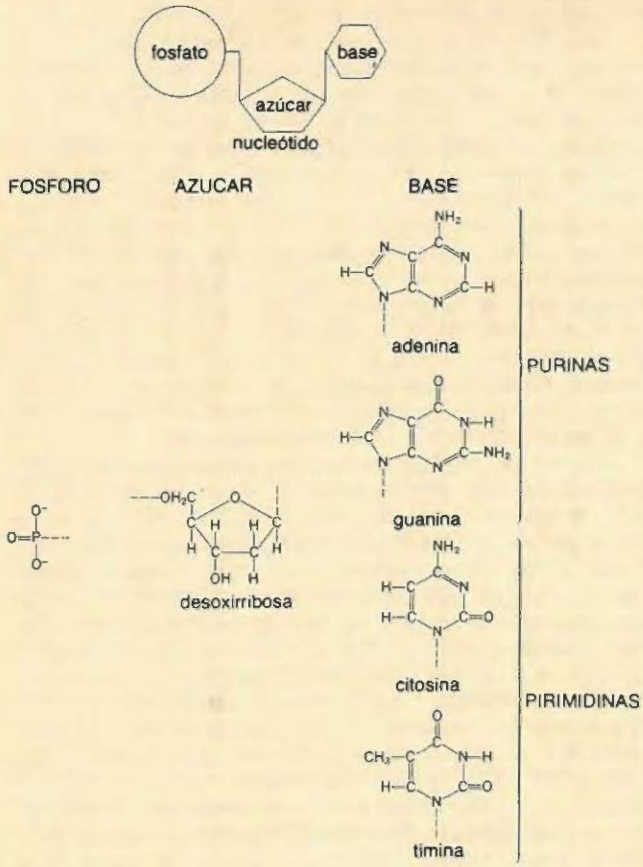


FIGURA 4-3
Estructuras químicas de los cuatro nucleótidos que se encuentran en el DNA.

datos, una base de purina se aparea con una base pirimídica y más específicamente, la adenina se aparea con la timina, y la guanina con la citosina. Tal apareamiento entre las bases de purina y pirimidina produce una unidad de un diámetro aproximado de 11 Å que resulta ser la distancia que separa las dos cadenas de azúcar-fosfato en la doble hélice del DNA. Watson y Crick conceptuaron que estos pares de purina-pirimidina, A-T y G-C, forman puentes entre las dos cadenas azúcar-fosfato.

La configuración helicoidal de la molécula del DNA está formada por enlaces de hidrógeno entre las unidades repetidas de nucleótidos. Opinaban además Watson y Crick que la secuencia de bases a lo largo de la molécula del DNA podría suministrar el mecanismo para almacenar la información genética codificada. El apareamiento específico entre A y T y entre G y C tiene implicaciones importantes tanto respecto de la replicación de las moléculas de DNA como del mecanismo por el cual se transfiere la información desde el DNA hasta el RNA durante la síntesis proteica.

Estructura del RNA

La estructura del RNA es similar en muchos aspectos a la del DNA. Las subunidades repetidas del RNA están formadas por nucleótidos compuestos de fosfato, azúcar y base, pero el azúcar en los nucleótidos es la *ribosa* y no la desoxirribosa, de donde viene el nombre de ácido ribonucleico. Los nucleótidos tanto del DNA como del RNA contienen bases de adenina, guanina y citosina. La cuarta base es diferente. En el DNA, la base pirimídica es la timina; en el RNA, la base pirimídica es el uracilo (U). En la Figura 4-6 puede verse una comparación de la composición de nucleótidos del DNA y el RNA.

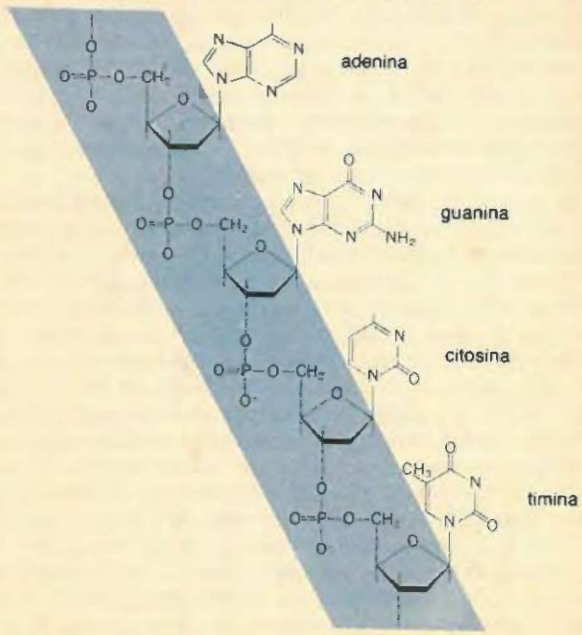


FIGURA 4-4
Las uniones entre los nucleótidos producen las cadenas de nucleótidos del DNA.

Como el DNA, el RNA consta de una cadena de nucleótidos conectados por uniones fosfato-azúcar, pero tiene, a diferencia del DNA, solamente una cadena simple de nucleótidos y no una cadena doble. Así, en el RNA no hay igualdad entre G y C en la misma cadena simple, cuando ésta se embargo, algunos apareamientos de las bases, entre A y U y entre G y C en la misma cadena simple cuando ésta se repliega sobre sí misma, de tal manera que algunas partes de la molécula del RNA tienen una estructura helicoidal doble (Figura 4-7). Como veremos, el RNA desempeña varias funciones diferentes durante la síntesis proteica. A esas diferentes funciones corresponden varias clases de moléculas de RNA, cuyo peso molecular varía de 25.000 a varios millones.

En resumen, el RNA aunque similar al DNA, se diferencia de éste en los siguientes aspectos importantes: es una molécula de cadena simple y no doble; tiene una composición ligeramente diferente de azúcar y bases; y las diferentes clases de moléculas del RNA desempeñan diversas funciones en la célula. Además, las moléculas del RNA se sintetizan y degradan continuamente, de tal manera que determinada molécula de RNA existe tan sólo por un período relativamente corto de tiempo antes de ser destruida y reemplazada por otra de síntesis reciente. La molécula del DNA es por el contrario muy resistente a la degradación metabólica y su síntesis no ocurre antes de la división celular, momento en que hace pasar la copia de sí misma a la célula recién formada.

El código genético

En 1943, se presentó la primera evidencia experimental que demostró de manera concluyente que el DNA (más bien que las proteínas o cualquier otra sustancia) es la molécula que transmite la información genética de célula a célula. Según la estructura del DNA, esta información debe codificarse en términos de secuencia lineal de las 4 bases a lo largo de la

cadena del DNA, o sea, la secuencia de las bases debe determinar, de algún modo, la secuencia de los aminoácidos en las proteínas. Puesto que en las proteínas hay 20 aminoácidos diferentes mientras en el DNA hay sólo cuatro bases diferentes, una sola base no puede constituir la clave para un solo aminoácido. El problema principal del análisis del código genético llegó a ser así el de determinar la secuencia específica de bases del DNA, correspondiente a un aminoácido específico, en una proteína. En 1961 se descifraron los primeros términos del lenguaje genético, y desde entonces se ha determinado la mayoría de las demás.

El lenguaje genético guarda en principio mucha similitud con un lenguaje escrito, como el castellano, el cual consta de un conjunto de símbolos que forman las letras de un alfabeto. La disposición de las letras en secuencias específicas forma determinadas palabras, y la organización de éstas en secuencias lineales constituye las frases. Las 28 letras del idioma castellano pueden agruparse en secuencias para formar palabras cuya dimensión varía, desde las de una sola letra como *a* y *o* hasta las de longitud considerable como *polianticonstitucionalismo*. Las palabras pueden luego ensamblarse en frases de amplitud igualmente variable. A diferencia del castellano, el lenguaje genético contiene solamente cuatro letras que corresponden a las cuatro bases A, G, C y T. Los términos del lenguaje genético constituyen las secuencias de las bases, las cuales son a su vez las palabras para los ácidos específicos. En el lenguaje genético, cada palabra tiene solamente tres letras, es decir, consta de una secuencia de tres bases. La dimensión de las palabras es por lo tanto constante en lugar de ser variable. Tales palabras del código de tres letras están distribuidas en una secuencia específica, en el DNA, y dicha secuencia específica la de los aminoácidos, en una sola molécula proteica. La secuencia total de bases que especifican la secuencia de los aminoácidos en una sola cadena proteica forma el gen correspondiente a esa proteína específica. Así pues, un gen equivale a una frase en castellano. La colección total de genes de una sola célula equivale a un libro compuesto de muchas frases.

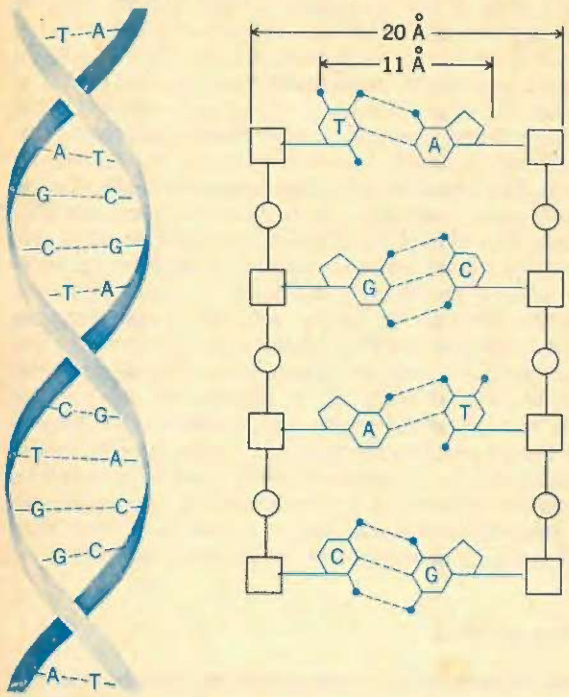


FIGURA 4-5
Los apareamientos de bases entre las dos cadenas de nucleótidos explican la estructura helicoidal doble del DNA.

La palabra clave (secuencia de tres bases) para un solo aminoácido se denomina *codón*, y la secuencia de codones, dentro de un gen, determina por lo tanto la secuencia de aminoácidos de una proteína. Siendo 20 los aminoácidos diferentes, el código genético debe tener por lo menos 20 codones diferentes. ¿Cómo pueden disponerse las cuatro letras del alfabeto DNA, A, G, C y T para formar por lo menos 20 palabras diferentes o codones? Si cada codón fuera una palabra de dos letras (secuencia de dos bases), tan sólo podrían formarse $4 \times 4 = 16$ palabras diferentes (Tabla 4-1). Sin embargo, dado que cada codón es una palabra de tres letras, se puede formar un total de $4 \times 4 \times 4 = 64$ palabras claves diferentes (Tabla 4-1). Con un total de 64 posibles palabras claves en el lenguaje genético surge un nuevo problema. Puesto que hay sólo 20 aminoácidos diferentes, ¿cuál es el significado de las 44 palabras restantes?

Podrían ser palabras carentes de sentido que no correspondieran a aminoácido alguno. Así, en castellano las palabras de tres letras *sol, son, los,* especifican determinadas cosas, pero las mismas cuatro letras pueden formar asimismo "palabras" de tres letras carentes de sentido, tales como *osl, sno, slo*. Cuando apenas se empezaba a descifrar el código genético, parecía como si muchas de las combinaciones de tres letras carecieran realmente de sentido, pero a medida que se avanza se descubre que entre las 64 posibles palabras claves hay, si acaso, unas pocas que carezcan de sentido. Según la evidencia actual, varios codones diferentes pueden especificar el mismo aminoácido. Así, los codones CGA, CGG, CGT y CGC especifican todos el mismo aminoácido alanina. La misma situación se encuentra en castellano, donde varias palabras diferentes pueden usarse para especificar el mismo objeto, tales como *casa, hogar, residencia, mansión*. Los códigos en los cuales varias palabras claves diferentes describen el mismo objeto, se llaman *códigos degenerados*. El código genético no tiene un conjunto único de palabras claves y es por consiguiente degenerado. Posteriormente consideraremos algunas de las implicaciones de un código genético degenerado cuando tratemos de la mutación genética.

Aunque la mayoría de los 64 codones actualmente parece especificar aminoácidos particulares, unos cuantos codones

TABLA 4-1
Codones formados a partir de las cuatro bases del DNA, dispuestos en secuencias de una, dos y tres bases

Código simple (4 palabras)	Código doble (16 palabras)				Código triple (64 palabras)			
					AAA	AAG	AAC	AAT
					AGA	AGG	AGC	AGT
					ACA	ACG	ACC	ACT
					ATA	ATG	ATC	ATT
					GAA	GAG	GAC	GAT
					GGA	GGG	GGC	GGT
A	AA	AG	AC	AT	GCA	GCG	GCC	GCT
G	GA	GG	GC	GT	GTA	GTG	GTC	GTT
C	CA	CG	CC	CT	CAA	CAG	CAC	CAT
T	TA	TG	TC	TT	CGA	CGG	CGC	CGT
					CCA	CCG	CCC	CCT
					CTA	CTG	CTC	CTT
					TAA	TAG	TAC	TAT
					TGA	TGG	TGC	TGT
					TCA	TCG	TCC	TCT
					TTA	TTG	TTC	TTT

llevan un tipo diferente de información. Una sola molécula de DNA contiene cierto número de genes que especifican algunas proteínas diferentes, pero la molécula consta de una secuencia continua e ininterrumpida de las cuatro bases diferentes. ¿Cómo establece una célula dónde empieza y dónde termina tal o cual gen? Parece que algunos codones hacen de signos de puntuación en el mensaje genético, señalando los comienzos y terminaciones de los genes.

La síntesis proteica

El RNA mensajero

Aunque las moléculas del DNA se encuentran en el núcleo celular, casi toda la síntesis proteica sucede en el citoplasma. La información codificada es transferida desde el DNA hasta los sitios de síntesis proteica, en el citoplasma, mediante moléculas de RNA, conocidas como RNA *mensajeros* (mRNA), cuya síntesis se produce en la superficie del DNA, donde la secuencia de nucleótidos del DNA determina la secuencia de nucleótidos en el mRNA.

Así como las proteínas se forman de aminoácidos individuales, los ácidos nucleicos se forman de nucleótidos individuales. Los nucleótidos son sintetizados por una serie de reacciones mediadas enzimáticamente. Para la síntesis del azúcar y las diferentes bases se siguen vías bioquímicas separadas; posteriormente se reúnen dichos elementos trifosfatos de nucleótidos. Ya encontramos un tipo de trifosfato de nucleótido, a saber, la molécula portadora de energía adenosín trifosfato (ATP), el cual consta de la base adenina, el azúcar ribosa y los tres grupos de fosfato. Además de ser pues un portador de energía comprometido en muchas reacciones de la célula, el ATP es también uno de los bloques de nucleótidos estructurales utilizados en la síntesis del RNA, siendo los otros el GTP, CTP y UTP. Estos nucleótidos son sintetizados generalmente por la transferencia de energía del ATP a las formas difosfato de los nucleótidos, en reacciones del tipo general

$$\text{ATP} + \begin{Bmatrix}\text{UDP}\\ \text{GDP}\\ \text{CDP}\end{Bmatrix} \longrightarrow \text{ADP} + \begin{Bmatrix}\text{UTP}\\ \text{GTP}\\ \text{CTP}\end{Bmatrix}$$

Hay por tanto en la célula una acumulación general de trifosfatos de nucleótidos que constituyen los bloques estructurales para la síntesis del RNA. ¿Cómo se ensamblan estos nucleótidos libres en una secuencia lineal, de tal manera que la molécula del RNA contenga parte de la información codificada que está presente en el DNA? Recuérdese que en el DNA se unen dos cadenas de nucleótidos por apareamiento de bases, de tal manera que la base adenina (A) se aparea con la base timina (T), y la base guanina (G) con la base citosina (C). Durante la síntesis del mRNA, se rompen los enlaces entre estos pares en el DNA, y las dos cadenas se desenrollan parcialmente y se separan. Se forman luego enlaces entre las bases de los trifosfatos de nucleótidos libres y las bases de una de las cadenas separadas, del DNA. Actúa pues el DNA como molde, o plantilla, para ordenar las secuencias de las bases del RNA: la base adenina de los pares libres de nucleótidos con la base timina del DNA, y la base uracilo de los pares libres de nucleótidos con la base adenina del DNA. De manera similar, los pares libres del nucleótido C, se aparean con el G del DNA y los pares libres del nucleótido G, con el C del DNA, siendo el resultado una secuencia de bases en el RNA que es fiel imagen de la secuencia de bases del DNA. Si, por tanto, el codón DNA contiene la secuencia de bases C-G-T, la secuencia correspondiente de codones en el RNA mensajero será G-C-A.

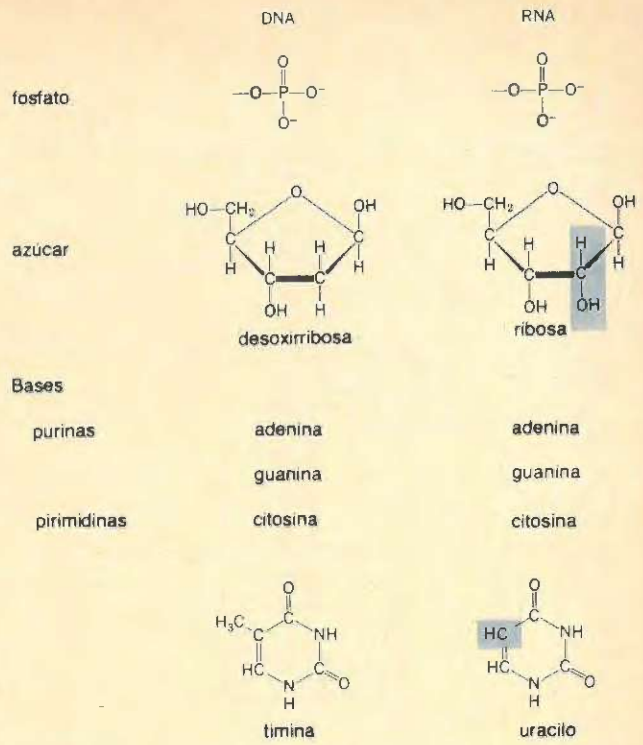


FIGURA 4-6
Comparación de la composición de los nucleótidos del DNA y RNA.

Una vez que los trifosfatos de nucleótidos libres apropiados se han apareado con las bases correspondientes del DNA, se unen los nucleótidos uno con otro, mediante la enzima RNA - polimerasa, la cual hace que el pirofosfato (P-P) se separe del trifosfato de nucleótidos en el proceso de unión de un nucleótido con el siguiente, para formar el esqueleto azúcar-fosfato del mRNA (Figura 4-8). Esta enzima es activa solamente en presencia del DNA, en cuya ausencia no une los trifosfatos de nucleótidos libres (en lo que sería una secuencia aleatoria). Parece que la enzima se mueve a lo largo de la cadena de DNA, uniendo cada vez un nucleótido a la cadena creciente de mRNA.

Puesto que el DNA contiene dos cadenas de nucleótidos, cada una de las cuales es fiel imagen de la otra, mientras el mRNA consta solamente de una cadena de nucleótidos, ¿se forman dos moléculas de mRNA, correspondientes a las dos cadenas del DNA? La evidencia actual indica que no se utiliza sino una sola cadena de DNA para formar una sola cadena de espejo, de mRNA. La síntesis se inicia en uno de los dos ramales del DNA en que se hallan expuestos racimos de pirimidinnucleótidos; parece actuar como código que especifica el punto en que empieza la síntesis del mRNA.

La formación del mRNA no implica la elaboración de una imagen de espejo de la molécula total del DNA. Solamente las partes seleccionadas de la molécula del DNA, son copiadas en un momento dado; la parte copiada por el mRNA contiene la información genética de un solo gen o de un número reducido de genes, en secuencia, porque solamente se desenrolla la parte de la doble hélice del DNA, que corresponde a la región donde ha de sintetizarse el mRNA. Posteriormente trataremos de algunos de los mecanismos que controlan la iniciación de la síntesis del mRNA, y la forma en que sólo ciertos genes del DNA dirigen en un momento dado, la síntesis proteica, mientras otros permanecen inactivos.

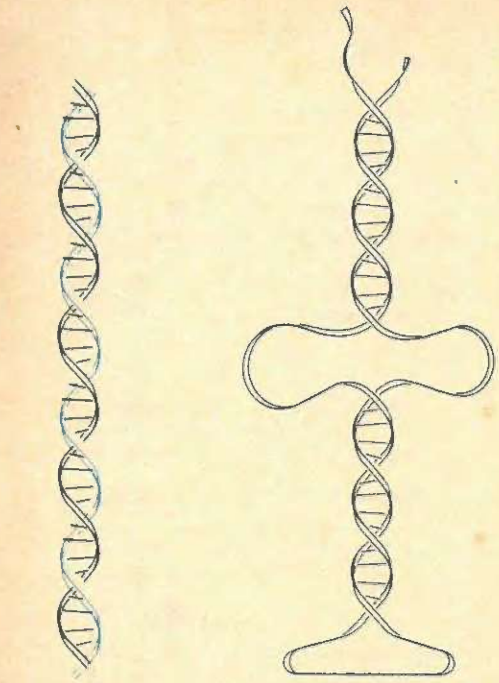


FIGURA 4-7
Estructura de doble ramal del DNA, y estructura de ramal simple del RNA.

En resumen, la síntesis del mRNA en la superficie del DNA lleva a la formación de una molécula que tiene una secuencia lineal de bases que es fiel imagen de la secuencia de las bases del DNA. Dado que una secuencia de tres bases, en el DNA, forma un codón para un aminoácido, la correspondiente imagen de espejo de la secuencia de tres bases del RNA, forma también un codón para un solo aminoácido específico; por ejemplo el codón C-G-T del DNA se convierte en el codón G-C-A del RNA. En tal caso ocurre una transferencia de uno a uno, de la información del DNA al mRNA.

Ribosomas

Una vez que se ha sintetizado una molécula de mRNA sobre una molécula de DNA, ésta abandona el núcleo, posiblemente a través de los poros de la membrana nuclear, y entra al citoplasma. Allí el mRNA se une a ciertas partículas pequeñas conocidas como *ribosomas* (porque se ha encontrado que tienen ácido ribonucleico), los cuales son los sitios donde ocurre el proceso físico de formación de las proteínas. En la Figura 4-9 pueden verse las partículas ribosomáticas diseminadas en el citoplasma de la célula. Algunos ribosomas están unidos a la superficie de las membranas, mientras otros están libres en el citoplasma. Las membranas a las cuales adhieren los ribosomas, forman una red de láminas interconectadas dentro del citoplasma y se las conoce colectivamente como *retículo endoplásmico*. Vistas al microscopio electrónico, los cortes finos transversales de estas membranas tienen el aspecto de tubulos largos o sacos achatados. Su estructura tridimensional real, es sin embargo, la de una red laxa interconectada de membranas plegadas (Figura 4-10). Hay dos tipos de retículo endoplásmico: el *retículo endoplásmico granular* o rugoso, que tiene ribosomas adheridos a su superficie, y el *retículo endoplásmico agranular* o liso, que no tiene ribosomas en su superficie. Ambos tipos pueden verse en la Figura 4-9. Con base en las observaciones de algunos tipos diferentes de células que tienen diversas capacidades de síntesis proteica, pueden hacerse las siguientes afirmaciones generales acerca de la distribución de los ribosomas en una célula: (*1*) Las células que sintetizan gran cantidad de proteínas, tienen numerosos ribosomas, mientras son relativamente pocos los de las células que sintetizan poca cantidad. (*2*) Las células que sintetizan proteínas que eventualmente han de ser secretadas de la célula tienen la mayoría de sus ribosomas adheridos a las membranas del retículo endoplásmico. (*3*) Las células de rápido crecimiento que sintetizan gran cantidad de proteínas destinadas al funcionamiento interno de la célula más bien que a la exportación, tienen gran número de ribosomas libres, y relativamente pocos ribosomas ligados a las membranas.

Los ribosomas y no las membranas del retículo endoplásmico, son los sitios de la síntesis proteica. Las proteínas sintetizadas por los ribosomas adheridos a la superficie del retículo endoplásmico son liberadas hacia el interior de la luz del retículo, y eventualmente secretadas al exterior de la

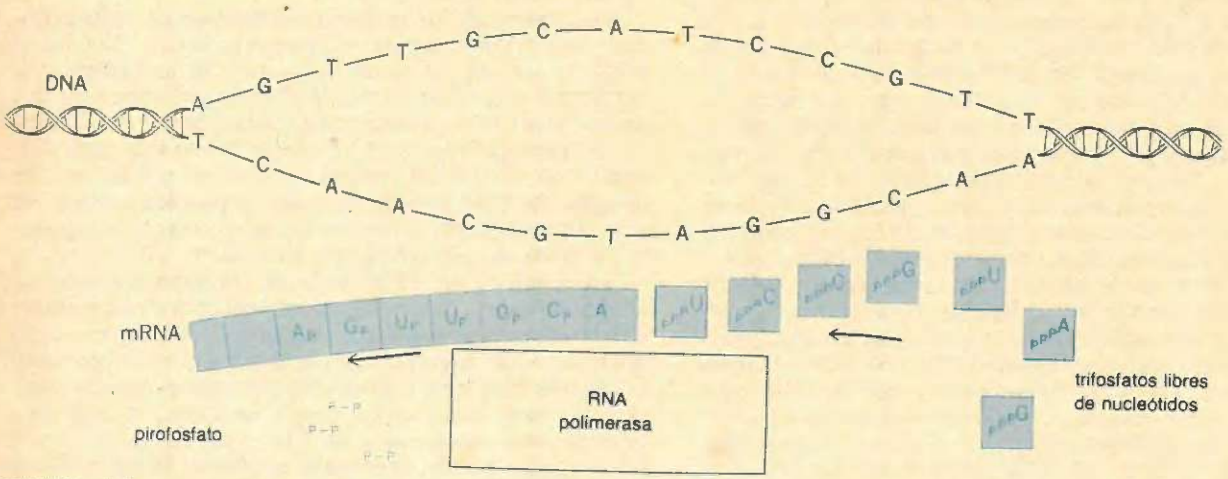


FIGURA 4-8
Síntesis del mRNA en la superficie de uno de los dos ramales de una molécula de DNA mediante el apareamiento de las bases entre ribonucleótidos libres y las bases del DNA.

célula. El retículo endoplásmico liso no está comprometido en el proceso de síntesis proteica. En el retículo agranular han resultado encontrarse las enzimas asociadas con numerosas vías bioquímicas. Las enzimas para los ácidos grasos y la síntesis de esteroides parecen hallarse localizadas en estas membranas, y se ha hallado que las células que producen grandes cantidades de hormonas esteroides tienen un extenso retículo agranular. Parece asimismo que están localizadas en el retículo endoplásmico agranular las enzimas responsables del metabolismo de diversas moléculas orgánicas extrañas, tales como las drogas.

Las partículas ribosomáticas tienen aproximadamente 230 Å de diámetro, están compuestas de RNA y proteína, y se les denomina en ocasiones partículas ribonucleoproteicas (RNP). El RNA ribosomático (rRNA) es aproximadamente el 80 por ciento del RNA total de la célula y tiene una función

FIGURA 4-9

Micrografía electrónica de una parte del citoplasma de una célula hepática de hamster, en la cual se observan ribosomas libres y ribosomas adheridos a la superficie del retículo endoplásmico (*De Keith R. Porter en T. W. Goodwin y O. Lindberg (eds.), "Biological Structure and Function", vol. 1, Academic Press, Inc., New York, 1961.*)

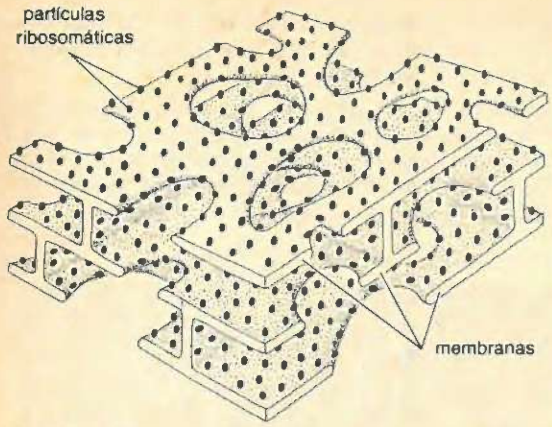


FIGURA 4-10
Estructura tridimensional del retículo endoplásmico.

diferente de la del mRNA. Cada partícula ribosomática consta realmente de dos partículas subunitarias de diferente tamaño. La subunidad mayor conocida como partícula 60S, constituye aproximadamente las dos terceras partes del peso del ribosoma total; la subunidad pequeña se conoce como partícula 40S. Ambas contienen RNA y proteína.

Después de salir del núcleo, el mRNA se une a la subunidad 40S del ribosoma (Figura 4-11). Mientras se están uniendo los aminoácidos para hacer una cadena proteica, el ramal del mRNA se mueve a lo largo del ribosoma. Algunas de las proteínas que están dentro de la estructura ribosomática actúan como enzimas que catalizan las reacciones que juntan los aminoácidos a medida que el ribosoma se mueve. Otras proteínas ribosomáticas están comprometidas en los eventos físicos que originan el movimiento del mRNA a través del ribosoma, así como en el suministro de energía para estos procesos.

La función exacta del rRNA sigue siendo uno de los mayores problemas de la síntesis proteica. Bajo condiciones apropiadas, se pueden mezclar ribosomas aislados de una especie animal, con mRNA aislado de otra especie animal, y el sistema logra sintetizar proteínas en un tubo de ensayo. Las proteínas sintetizadas mediante tal sistema son siempre características del animal del cual se tomó el mRNA. Así pues, no parece que el rRNA transporte información codificada para la síntesis de tipos específicos de proteínas. Parece que el rRNA es necesario para la organización de las proteínas ribosomáticas en un patrón de asociación dentro del ribosoma esencial para su interacción durante la síntesis proteica.

El RNA de transferencia

¿Cómo se organizan los diferentes aminoácidos en la secuencia apropiada para formar una molécula proteica? Por sí mismos, los aminoácidos libres no tienen la capacidad de unirse a las bases del RNA. La orientación de los aminoácidos respecto de la molécula de mRNA necesita además una tercera clase de RNA conocida como *RNA de transferencia* (tRNA).

En vez de reaccionar directamente con el mRNA, un aminoácido libre se une primero químicamente a un extremo de la molécula de tRNA. Hay cierto número de moléculas diferentes de tRNA, cada una de las cuales es específica de un aminoácido diferente. Cada molécula de tRNA contiene en su secuencia de nucleótidos un codón específico de tres bases, que puede aparearse con un codón específico del mRNA. El enlace de un tRNA específico que contiene un aminoácido específico con su correspondiente codón del mRNA suministra el mecanismo para disponer los aminoácidos en secuencia. La secuencia de tres bases del tRNA que se aparea con un codón del mRNA se conoce como anticodón.

La combinación de un aminoácido y una molécula de tRNA ocurre en el citoplasma y es mediada por una enzima específica conocida como aminoacil sintetasa. Esta reacción utiliza energía liberada en el desdoblamiento del ATP, para formar el enlace químico entre el aminoácido y el tRNA:

$$\text{tRNA} + \text{aminoácido} + \text{ATP} \longrightarrow [\text{tRNA}]\text{-aminoácido} + \text{AMP} + \text{PP}$$

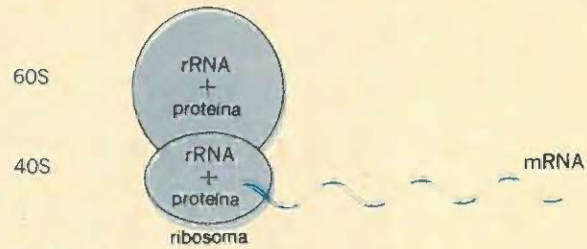


FIGURA 4-11
El mRNA adhiere a la porción 40S de la partícula ribosomática.

Hay tantas enzimas aminoacil sintetasas diferentes como aminoácidos. Cada enzima tiene tres sitios de enlace, uno para un aminoácido específico, uno para un tipo específico de tRNA, y uno para el ATP (Figura 4-12). La unión de determinado aminoácido con la molécula correcta de tRNA, depende de la especificidad de la enzima amino acil sintetasa; ésta a su vez, depende de la configuración de los sitios activos que están en la superficie de la enzima, los cuales deben corresponder a la forma de los aminoácidos específicos y la molécula de tRNA.

Las moléculas de tRNA tienen un peso molecular aproximado de 25.000 y contienen solamente alrededor de 80 nucleótidos. El tRNA es por tanto una molécula relativamente pequeña, comparada con los otros tipos de ácidos nucleicos. Alrededor del 10 por ciento de las bases del tRNA son poco comunes en cuanto no tienen las cuatro bases clásicas A, G, C y U, y se cree que impiden a ciertas regiones de la molécula del tRNA formar apareamientos de bases intramoleculares; algunas secciones de la molécula están por lo tanto expuestas allí donde pueden ocurrir apareamientos de bases extramoleculares. Es posible que tales regiones expuestas suministren los sitios de unión a la enzima aminoacil sintetasa, mRNA y tRNA.

La secuencia total de las bases en algunas de las moléculas del tRNA está ya establecida. En estas moléculas, la secuencia de las bases correspondiente al anticodón está localizada en la mitad de la molécula, en una de las asas expuestas. El anticodón para el aminoácido alanina, C - G - I, comprende realmente una de esas bases poco comunes, la inosina (I). La zona de la molécula del tRNA que contiene el anticodón, es capaz del apareamiento de bases con el correspondiente codón del mRNA (Figura 4-13). Para la alanina, el codón del mRNA es G-C-C-, que se aparea con el anticodón C-G-I en la alanina tRNA. Por tanto, los tRNA específicos que aparean las bases con codones específicos del mRNA, suministran el mecanismo para colocar los aminoácidos en la secuencia apropiada a lo largo de la cadena del mRNA.

Síntesis de las proteínas

Ya se han descrito las diferentes partes integrantes de las moléculas proteicas. Las interacciones finales entre el mRNA, los ribosomas y el tRNA ocurren en la superficie de las partícu-

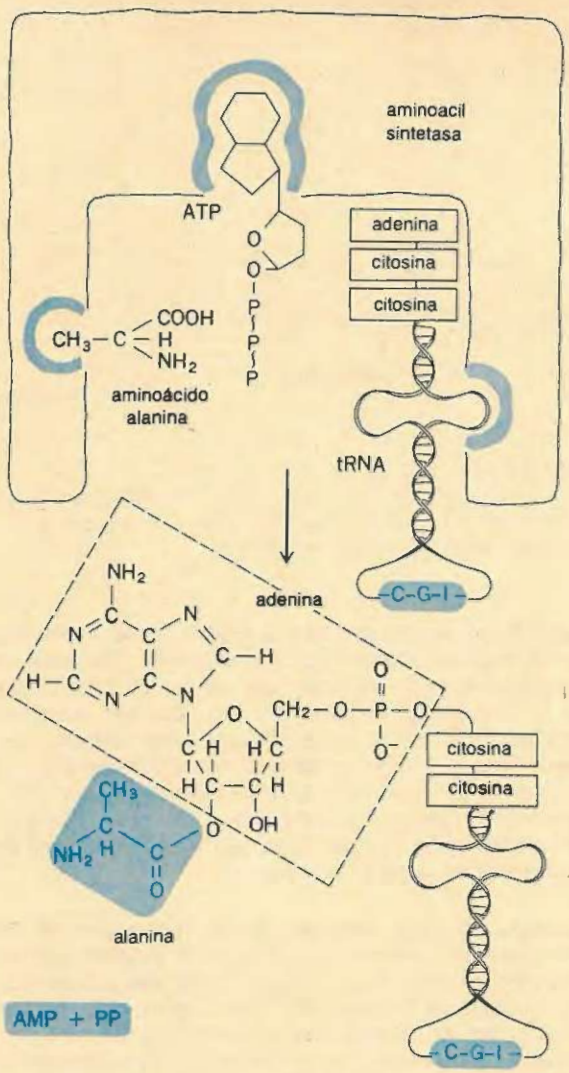


FIGURA 4-12
Representación diagramática de los sitios de enlace en la aminoacil sintetasa, enzima responsable de la unión de aminoácidos específicos con moléculas específicas de tRNA.

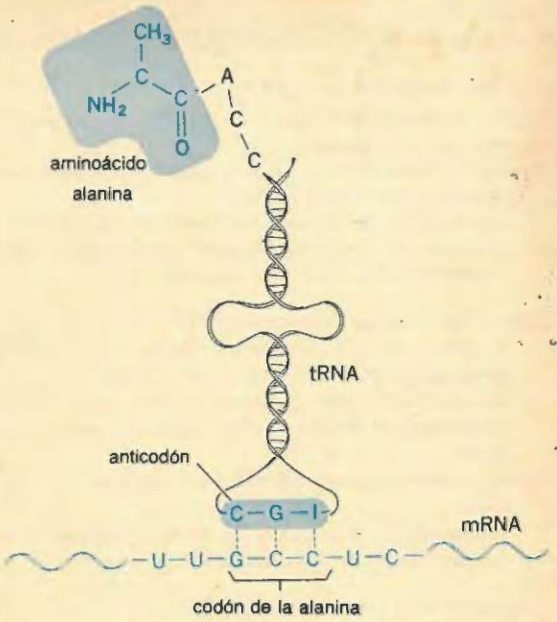


FIGURA 4-13
Apareamiento de bases entre la región anticodón de una molécula de tRNA, y la correspondiente región codón de una molécula de mRNA.

las ribosomáticas. La síntesis se inicia por la adhesión de un extremo del mRNA a una partícula ribosomática. Parece que esta reacción inicial es bastante específica puesto que el mensaje codificado en el mRNA se lee en una sola dirección, empezando siempre por el mismo extremo de la molécula del mRNA, del mismo modo como se lee en castellano una frase, de izquierda a derecha, nunca de derecha a izquierda. La síntesis proteica empieza en el extremo amino libre de la cadena proteica, y continúa hasta el extremo carboxilo libre.

Los diversos tRNA, con sus aminoácidos específicos, se aparean mediante las bases, gracias a sus anticodones, con los correspondientes codones del mRNA. Las enzimas que hay dentro de la partícula ribosomática catalizan luego la formación de un enlace peptídico entre dos aminoácidos adyacentes, mientras están aún unidos a sus moléculas de tRNA. Por tanto, un extremo de la cadena creciente de proteína, está siempre adherido a una molécula de tRNA. La subunidad mayor 60S del ribosoma, tiene dos sitios de enlace para el tRNA; el uno sostiene el tRNA, que también está unido a la cadena peptídica en formación, y el segundo mantiene el tRNA que contiene el siguiente aminoácido que ha de agregarse a la cadena peptídica. Con la formación de un enlace peptídico entre la cadena proteica y el siguiente aminoácido, el tRNA inicial se libera del mRNA, y se transfiere la cadena peptídica al siguiente tRNA. El ribosoma se desplaza luego un espacio de codón descendiendo por el mRNA, dejando así lugar para la captación de la siguiente molécula de aminoácido tRNA (Figura 4-14). Este proceso se repite cada vez que sucesivamente se agrega un aminoácido, a la cadena creciente de péptidos. Cuando el ribosoma alcanza el extremo del mRNA o el de una secuencia codificada para una sola proteína, la proteína ya completa, se libera del ribosoma. Se ha estimado que una sola molécula proteica que contenga 150 aminoácidos, puede sintetizarse en 60 segundos aproximadamente.

El mismo ramal del mRNA puede utilizarse más de una vez para sintetizar varias moléculas de la misma proteína, ya que el mensaje del mRNA no se destruye durante el ensamblaje de las proteínas. En efecto, el mismo ramal del mRNA puede sintetizar simultáneamente varias moléculas de la misma proteína. Al moverse el mRNA a través del ribosoma durante el proceso de formación de una proteína, puede llegar a unirse a un segundo ribosoma y empezar la síntesis de una segunda molécula de la misma proteína. Cierto número de ribosomas puede, por lo tanto, estar unido al mismo ramal del mRNA, formando lo que se conoce como *polirribosoma*. Con ayuda del microscopio electrónico se han observado polirribosomas que contienen hasta 70 ribosomas adheridos a un solo ramal del mRNA. Cada ribosoma tiene una cadena peptídica en formación, unida a él. Los ribosomas cercanos al principio de la cadena se asocian con cadenas peptídicas muy cortas que representan los pocos aminoácidos iniciales de la proteína; los ribosomas cercanos al extremo se asocian con una cadena proteica que está casi terminada (Figura 4-15). En la Tabla 4-2 están resumidos los pasos que conducen desde el DNA hasta una proteína elaborada.

TABLA 4-2
Secuencia de eventos desde el DNA hasta la síntesis proteica

Transcripción del DNA al mRNA

1 Los dos ramales de la doble hélice del DNA se separan en la región del gen, para ser transcritas.
2 Los trifosfatos de nucleótidos se aparean mediante las bases con las del nucleótido de un ramal del DNA.
3 Los trifosfatos de nucleótidos se unen mediante la RNA polimerasa, para formar un ramal del mRNA que contenga una secuencia de bases correspondientes a la secuencia de bases del DNA.

Iniciación de la síntesis de los aminoácidos

4 El mRNA pasa del núcleo al citoplasma, donde un extremo de la molécula del mRNA se enlaza con un ribosoma.
5 Los aminoácidos libres se combinan con sus correspondientes tRNA, en presencia de enzimas aminoacil sintetasas específicas, del citoplasma.
6 Dos complejos aminoácido-tRNA se ligan a ciertos sitios del ribosoma.
7 Los anticodones de tres bases del tRNA, se aparean con los codones correspondientes del mRNA adherido al ribosoma.

Alargamiento de la cadena proteica

8 Un aminoácido es transferido al complejo vecino de aminoácidos-tRNA.
9 El aminoácido libre del tRNA es liberado del ribosoma.
10 Un nuevo complejo aminoácido-tRNA adhiere al sitio vacante del ribosoma.
11 El mRNA se mueve el espacio de un codón, a lo largo del ribosoma.
12 Se repiten una y otra vez los pasos 8 a 11.

Terminación del acoplamiento de la cadena proteica

13 La cadena proteica ya terminada, es liberada del ribosoma, cuando se alcanza el codón de terminación, en el mRNA.

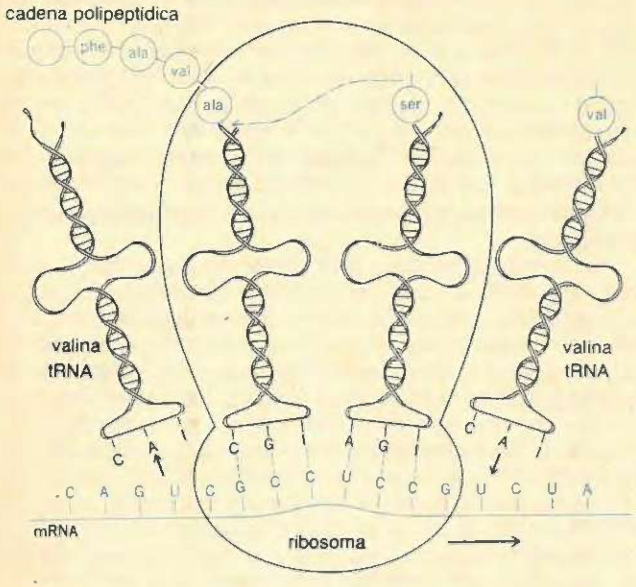


FIGURA 4-14
Secuencia de eventos durante el movimiento de un ribosoma a lo largo de un ramal del mRNA.

Secreción proteica

Las células que secretan proteínas afrontan el problema no sólo de sintetizar la proteína, sino también de transferir esas

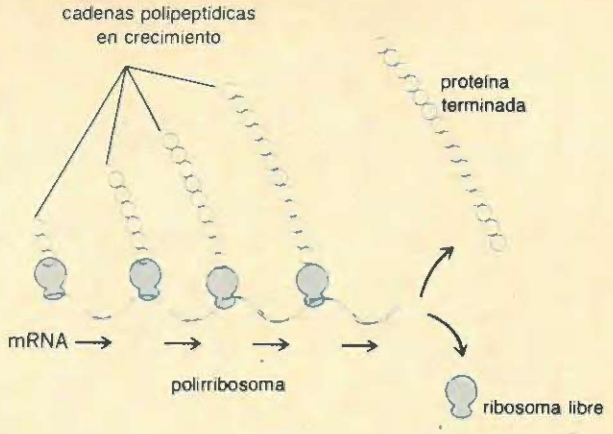


FIGURA 4-15
Polirribosoma en que se observan las diferentes etapas de formación de la proteína, a medida que cada ribosoma se mueve a lo largo del ramal del mRNA mensajero.

grandes moléculas, que no pueden difundirse al exterior de la célula a través de las membranas celulares. Una de las características de estas células es la presencia de gránulos densos en el citoplasma, conocidos como *gránulos secretorios o zimógenos (enzima)*. Estos gránulos están rodeados por una membrana y contienen altas concentraciones de proteína (Figura 4-16). El examen de una célula después que ha sido estimulada para que secrete, presenta muy pocos gránulos en el citoplasma, lo cual indica que esos gránulos se liberan durante el proceso de secreción.

El aparato de Golgi Además de los ribosomas y el retículo endoplásmico, parece que un segundo organelo de la membrana conocido como *aparato de Golgi*, está relacionado con la secreción de proteínas por parte de la célula. En 1898, el citólogo italiano Camilo Golgi observó por primera vez esta estructura en las células nerviosas. Desde entonces se la ha encontrado en la mayoría de las células. El aparato de Golgi consta de una serie de sacos achatados y vesículas, localizados generalmente cerca del núcleo celular (Figura 4-17). En las células secretorias el aparato de Golgi se hace más grande durante períodos de intensa actividad secretoria, lo cual indica que juega cierto papel en el proceso de secreción.

El examen de numerosas micrografías electrónicas de células glandulares, en diversas etapas del proceso secretorio, ha descubierto la siguiente relación entre la síntesis proteica, el retículo endoplásmico, el aparato de Golgi, y la secreción proteica. Las proteínas que han de ser secretadas por la célula, se sintetizan en la superficie de los ribosomas adheridos al retículo endoplásmico. Los mRNA para estas proteínas son codificados de tal manera que se enlacen solamente con los ribosomas que están adheridos al retículo endoplásmico. La proteína ya completa pasa luego al interior de la luz del retículo endoplásmico. Al acumularse la proteína en el retículo endoplásmico, se fragmentan algunas partes de éste, formando vesículas pequeñas unidas a la membrana, las cuales contienen la proteína sintetizada. Estas vesículas se acumulan en la región del aparato de Golgi, donde se confunden con otras vesículas, formando así un apilamiento de membranas de Golgi. Dentro del aparato de Golgi, se concentra progresivamente la solución proteica que está dentro de las vesículas. Esto puede ocurrir por la remoción de sal y agua, que deja solamente una solución concentrada de proteínas en el interior de las vesículas. Una de las características de las proteí-

FIGURA 4-16
Gránulos secretorios del citoplasma de una célula pancreática. *(Cortesía de A. Like.)*

nas secretadas, en contraste con las proteínas intracelulares, consiste en que generalmente son glicoproteínas que contienen cantidades pequeñas de carbohidrato, incorporadas en su estructura. El aparato de Golgi contiene las enzimas responsables de la adición de estas unidades de carbohidratos a la proteína. De ese modo, el aparato de Golgi no sólo concentra sino también modifica la estructura de los productos secretados. Al salir del aparato de Golgi, el producto final es empacado en forma concentrada y se convierte entonces en un gránulo secretorio.

El mecanismo de liberación de estos gránulos secretorios varía en los diferentes tipos de células glandulares. Generalmente el gránulo secretor emigra desde la región del aparato de Golgi hasta la membrana celular, donde su membrana se fusiona con la celular. Puede ser asimismo parte de la vía en que se forma nuevo material de membrana y se agrega a la membrana celular. La Figura 4-18 esquematiza la secuencia de los pasos que van desde la síntesis de la proteína secretoria hasta su liberación fuera de la célula.

El aparato de Golgi es también el sitio de formación de los organelos celulares denominados *lisosomas*. Estos cuerpos vesiculares contienen cierta variedad de enzimas digestivas muy potentes que son capaces de digerir casi cualquier molécula con la cual se pongan en contacto. Estas enzimas están normalmente incapacitadas para digerir la célula misma porque están rodeadas por una membrana que les es impermeable. Muerta una célula, ocurre una liberación local de estas poderosas enzimas las cuales digieren los restos celulares. Parece actualmente que algunas enfermedades, por ejemplo la gota (inflamación causada por la acumulación de ácido úrico en las articulaciones) pueden relacionarse con la liberación de enzimas lisosómicas, que obedece a la ruptura selectiva de las membranas lisosómicas causada por algunos agentes químicos. Como veremos en el Capítulo 15, estos lisosomas juegan un papel importante en la destrucción de las bacterias del organismo. Las bacterias, consumidas por células especiales denominadas fagocitos, se fusionan con los lisosomas y son objeto de digestión.

Regulación de la síntesis proteica

Posibles sitios de regulación

Los diferentes tipos de células del cuerpo sintetizan diferentes proteínas, y ningún tipo de célula sintetiza todas sus proteínas al mismo ritmo. Así pues, las células tienen mecanismos que regulan tanto los tipos como las tasas de síntesis proteica.

Según la exposición que hicimos del mecanismo de la síntesis proteica, podemos identificar en el proceso cierto número de etapas diferentes en que puede hallarse regulada la síntesis proteica (Figura 4-19):

1. Llegando a bloquearse la capacidad de sintetizar un mRNA específico en la superficie del DNA, la célula no sintetiza la proteína correspondiente a ese gen específico.
2. La regulación puede ocurrir también a nivel del ribosoma mediante la modificación de la capacidad del mRNA para combinarse con el ribosoma, del movimiento del ribosoma a lo largo del mRNA, o de la actividad de las diversas enzimas ribosomáticas. Se sabe de drogas que bloquean la síntesis proteica a nivel del ribosoma, o que alteran la estructura del ribosoma de tal modo que el mensaje del mRNA es leído incorrectamente, dando así lugar a proteínas inactivas anormales.
3. Aunque la molécula del mRNA puede ser utilizada varias veces para sintetizar muchas moléculas de la misma proteína; eventualmente es destruida y ha de ser reemplazada por mRNA sintetizado recientemente. Controlando por lo tanto la tasa de destrucción del mRNA con la de síntesis, es posible

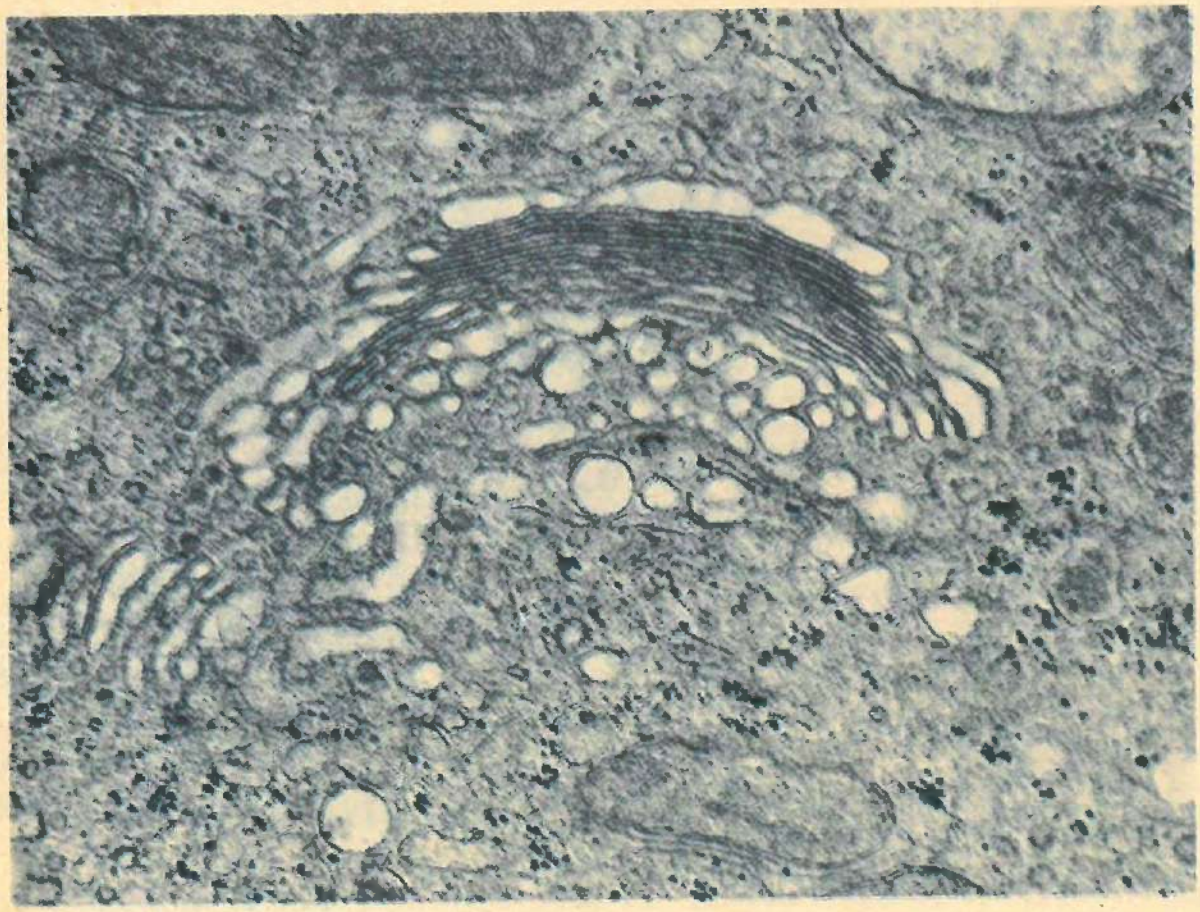


FIGURA 4-17
El aparato de Golgi. (*De W. Bloom y D. W. Fawcett, "Textbook of Histology", 9th ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia*, 1968.)

regular la cantidad de determinada proteína que se está sintetizando.

4 Además de codificar la secuencia de aminoácidos en las proteínas, la molécula del DNA codifica también las secuencias de las bases en el tRNA y rRNA. Estas moléculas se sintetizan en la superficie del DNA por apareamiento de las bases, de manera similar a la de la síntesis del mRNA. Ciertas regiones específicas de la molécula del DNA codifican para la síntesis del tRNA y del rRNA, y tales regiones están asociadas con el nucléolo. Por lo tanto, un mecanismo que regula la tasa de síntesis del tRNA y del rRNA puede afectar asimismo el proceso de síntesis proteica.

Hemos enumerado los sitios en los cuales *puede* ocurrir la regulación de la síntesis proteica. Una explicación breve de la inducción y represión enzimática, nos servirá para ilustrar un tipo de estos mecanismos regulatorios. Puede encontrarse información adicional consultando las referencias del Capítulo 4, al final del libro.

Inducción y represión

Las funciones del DNA y su relación con la síntesis proteica se entienden mejor en las bacterias que en cualquier otro tipo de célula, porque constituyen un tipo relativamente simple de célula que puede someterse a una gran variedad de técnicas experimentales, más fácilmente que las células de los organismos superiores.

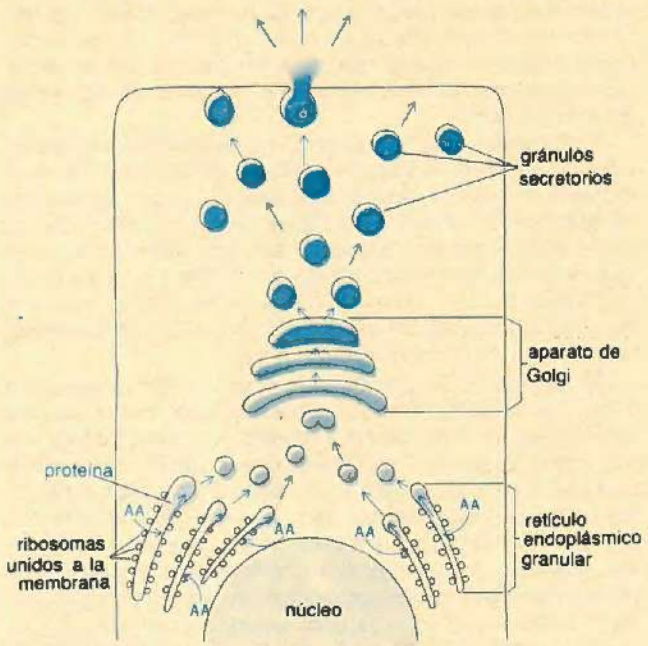


FIGURA 4-18
Vía que conduce a la liberación de proteínas, en una célula secretoria. (AA; aminoácidos libres recogidos en proteínas, sobre los ribosomas.)

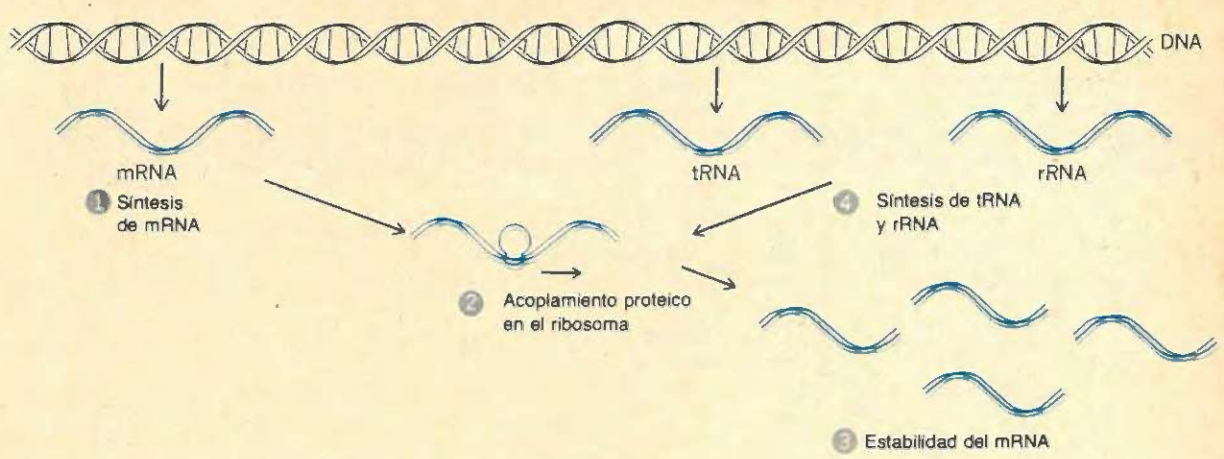


FIGURA 4-19
Posibles sitios de regulación de la síntesis proteica.

El aspecto de la síntesis proteica que más ampliamente se ha estudiado es el mecanismo mediante el cual puede activarse o inhibirse la síntesis de determinadas proteínas. Si en un medio nutritivo que contenga el disacárido lactosa se cultiva el tipo de bacteria conocida como *Escherichia coli* puede aislarse una enzima, la galactosidasa, que cataliza el desdoblamiento de la lactosa en una molécula de glucosa y una molécula de galactosa:

$$\text{Lactosa} \xrightarrow{\text{galactosidasa}} \text{glucosa} + \text{galactosa}$$

La glucosa y la galactosa son metabolizadas por la célula a efectos de suministrar energía y una fuente de carbono para la síntesis de otros tipos de moléculas, pero en ausencia de galactosidasa, no se degradan ni se pueden utilizar las moléculas de lactosa. Si se cultiva la *E. coli* en un medio nutritivo que no contenga lactosa, se encuentra que las células tienen muy pocas moléculas de galactosidasa, aproximadamente tres moléculas de enzima por célula. Si al medio se agrega luego lactosa, ocurre una síntesis rápida de galactosidasa. En presencia de lactosa, cada célula tiene aproximadamente 3.000 moléculas de la enzima. La presencia de lactosa ha *inducido* la síntesis de la enzima requerida para su metabolismo. Tal sistema tiene muchas ventajas pues la célula no gasta energía sintetizando una enzima, a menos que haya presente un sustrato sobre el cual actúe la enzima.

En presencia de sustrato se observa también en las bacterias la inhibición de la síntesis enzimática. La síntesis del aminoácido histidina que se requiere para la síntesis proteica, implica una serie de reacciones catalizadas por 10 enzimas diferentes. Si se cultiva la *E. coli* en un medio al cual se ha agregado histidina, las células no sintetizan las diez enzimas necesarias para la síntesis de la histidina: utilizan antes bien la histidina del medio. Cuando se retira del medio la histidina, se sintetizan rápidamente las 10 enzimas a fin de suministrar la histidina necesaria para el crecimiento. En este ejemplo, parece que la histidina ha *reprimido* la síntesis de las enzimas utilizadas en su propia síntesis. Este tipo de sistema es útil para la célula, porque el producto final de una vía bioquímica puede ser capaz de regular la síntesis de las enzimas de esa vía. Al aumentar la concentración del producto final, se reduce la síntesis de las enzimas de la vía, y disminuye la tasa de formación del producto. Este proceso es similar, en su efecto, a la inhibición del producto final descrita en el capítulo precedente, en la cual el producto final de una vía bioquímica

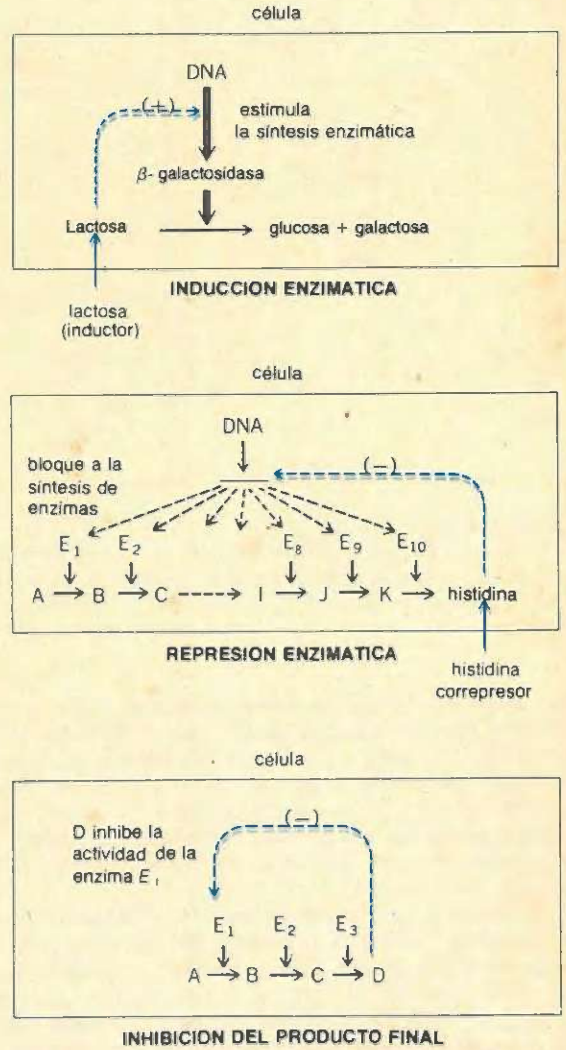


FIGURA 4-20
Tres mecanismos que regulan la actividad enzimática. Un signo positivo indica estimulación, y un signo negativo indica inhibición.

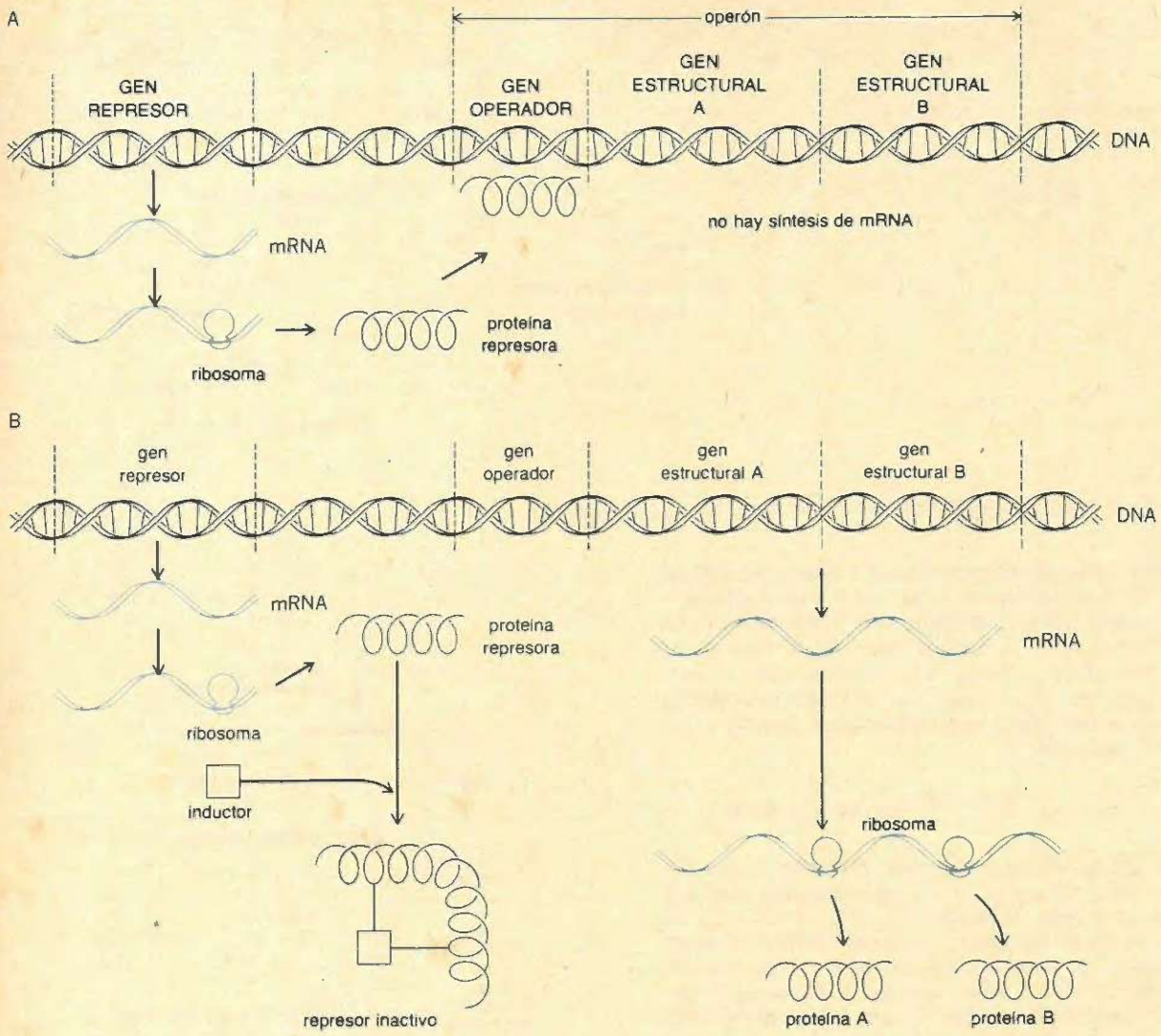


FIGURA 4-21
Inducción enzimática. A Ninguna enzima se forma en ausencia de una molécula inductora. B La enzima se forma en presencia de una molécula inductora debido a la inactivación de la proteína represora.

disminuye la actividad de determinada enzima de la vía mediante la combinación con las enzimas y la alteración de la forma del sitio activo. La diferencia consiste en que en la represión se impide la síntesis de una serie de enzimas, mientras en la inhibición del producto final, se reduce la actividad de una enzima que ya se ha sintetizado. La Figura 4-20 es un resumen diagramático de la inducción, represión e inhibición del producto final.

En general, tanto la inducción como la represión comprometen cierto número de enzimas al mismo tiempo. Así pues, en la represión de la histidina, resultan reprimidas simultáneamente por ésta 10 enzimas diferentes. El registro de los genes que codifican para cada una de estas diferentes enzimas, ha demostrado que los genes en su mayoría, están localizados el uno junto al otro, en la molécula del DNA, y que se forma un ramal del mRNA en este sitio que contiene la información para la síntesis de las 10 enzimas en total. La represión de la síntesis enzimática implica el bloqueo de la síntesis de esta molécula del mRNA. Un conjunto de genes que pueden inducirse o reprimirse como una sola unidad, se denomina *operón*.

La Figura 4-21 esquematiza el mecanismo de inducción enzimática de las células bacterianas. Un gen represor contiene la información codificada para la síntesis de una molécula de proteínas represoras. La proteína represora se sintetiza de manera corriente, en la superficie de un ribosoma del mRNA sintetizado en la molécula del DNA, en el sitio del gen represor. Una vez formada, la proteína represora puede combinarse con el gen inicial de un operón, conocido como *gen operador*. La combinación de la proteína represora con el gen operador impide la síntesis del mRNA del operón. Mientras el represor esté combinado con el gen operador, se impide la síntesis enzimática, puesto que no puede formarse ningún mRNA.

Se cree que la inducción de la síntesis enzimática implica la combinación de la molécula inductora, tal como la lactosa en el ejemplo ya mencionado, con la proteína represora, conduciendo así a la inactivación del represor de tal modo que

sea incapaz de combinarse con el gen operador. Dado que el gen operador no se inhibe por la presencia de una molécula represora activa, puede iniciar la síntesis del mRNA. Este mRNA puede, entonces, iniciar la síntesis enzimática en los ribosomas. Así pues, la inducción de la síntesis enzimática implica realmente la inhibición de un inhibidor (la molécula represora) usualmente presente en la célula.

La represión enzimática por parte del producto final de una vía bioquímica implica un conjunto similar de interacciones, salvo que la molécula represora sintetizada por el gen represor es normalmente inactiva. La molécula producto final, la histidina del ejemplo anterior, se combina con la molécula represora inactiva formando una molécula represora activa, la cual es capaz de bloquear la síntesis del mRNA en el sitio del gen operador, y por ende, la síntesis de las enzimas correspondientes.

No todos los genes del DNA están sometidos a la inducción y a la represión; parece que a muchos les faltan los genes operadores, de tal manera que están continuamente activos en la síntesis del mRNA, independientemente de la presencia o ausencia de inductores o represores. Sin embargo, las proteínas sintetizadas por estos genes pueden estar sujetas a otros tipos de control, tal como la inhibición del producto final.

Se ha demostrado que muchas de las enzimas de las células humanas sufren inducción y represión en presencia o ausencia de ciertas moléculas de sustrato, y existen indicios de que uno de los mecanismos por los cuales las hormonas del cuerpo influyen en el metabolismo de las células es el de las interacciones con el DNA, que alteran la síntesis proteica que realiza la célula. Por esto, el mecanismo de acción de algunas hormonas puede ser similar al de los inductores y represores.

Desarrollo celular

El desarrollo del organismo humano a partir de una sola célula del óvulo fecundado, implica crecimiento celular, replicación celular y diferenciación celular. Una célula capta de su ambiente materiales sin elaborar, y sintetiza los diversos componentes de su estructura. Si la tasa de síntesis de estos componentes supera la de degradación, la célula crece. En el Capítulo 2 expusimos la limitación impuesta al tamaño celular por la tasa de difusión de la materia prima desde el ambiente externo hacia el interior de la célula. La tasa lenta de difusión limita el tamaño que puede alcanzar una célula sin dejar de obtener las cantidades adecuadas de materia prima requeridas para mantener su estructura y funciones. Por lo tanto, el crecimiento de las células no puede continuar sino asociado con repetidas divisiones celulares, en las cuales una célula madre se divide en dos células hijas, cuyo tamaño inicial aproximado es para cada una la mitad del tamaño de la madre.

Partiendo de una sola célula del óvulo fecundado, la primera división produce dos células. Cuando estas células hijas se dividen, produce cada una dos células, dando así un total de cuatro. Cuando estas cuatro se dividen, producen un total de ocho células, y éstas a su vez producen dieciséis,... Partiendo pues de una sola célula, cuatro ciclos de división producen 16 células (2^4), 10 ciclos producirán $2^{10} = 1.024$ células, y 20 ciclos producirán $2^{20} = 1.048.576$ células. Si el desarrollo del cuerpo humano prosiguiera a un ritmo constante de ciclos repetidos de división y crecimiento celular, se requerirían aproximadamente sólo 46 ciclos divisorios para producir los 40 trillones de células del organismo adulto, a partir de una sola célula.

Para el desarrollo se requiere, sin embargo, algo más que el simple crecimiento y división celular. No todas las células del organismo tienen composiciones o funciones químicas idénticas, a pesar del hecho de descender todas de una misma célula. En alguna parte de la secuencia que va desde una sola célula hasta el organismo completamente desarrollado, ocurre el proceso de diferenciación celular, en que ciertas células desarrollan la capacidad contráctil de las células musculares, mientras otras se diferencian en células nerviosas especializadas o células óseas, etc. ¿Cómo hace la información que se encuentra en las moléculas del DNA de una sola célula ovular fecundada, para regular el desarrollo de una variedad tan amplia de tipos celulares? Volveremos sobre este tema en una sección posterior.

Replicación del DNA

Cuando una célula se divide, formando dos nuevas células independientes, la información genética almacenada en su DNA debe duplicarse, y a cada célula hija debe pasar una copia. El DNA es la única molécula de la célula que es capaz de elaborar una copia doble de sí misma, sin requerir un conjunto de instrucciones de algún otro componente celular. Así, las moléculas del mRNA pueden formarse solamente en presencia del DNA, el cual suministra la información para ordenar la secuencia de sus bases. De la misma manera, la proteína sólo puede formarse si el mRNA está presente para dar la información necesaria a fin de ordenar la secuencia de aminoácidos en la proteína, y las otras moléculas de una célula se forman por la acción de las enzimas resultantes de la síntesis proteica.

En principio, la replicación del DNA es muy similar al proceso por el cual se sintetiza el mRNA en la superficie del DNA, mediante el apareamiento entre las bases del DNA y un conjunto de nucleótidos libres. La Figura 4-22 ilustra la replicación del DNA. Cada uno de los dos ramales de nucleótidos que se encuentran en la doble hélice del DNA se une por apareamiento entre una base de purina y una pirimídica. Durante la replicación del DNA, se separan los dos ramales del DNA y las bases expuestas de cada ramal pueden actuar como un molde con el cual pueden aparearse mediante sus bases los nucleótidos libres, formando un ramal complementario. Los nucleótidos libres utilizados para formar DNA, son trifosfatos que contienen una de las cuatro bases, A, G, C o T, y el azúcar desoxirribosa. Una vez que se han apareado las bases de los nucleótidos libres con las bases de cada uno de los dos ramales del DNA, la enzima DNA polimerasa une los nucleótidos mediante una reacción en la cual se desdobla una molécula de pirofosfato (P-P). Al contrario de la síntesis del mRNA, sin embargo, ambos ramales del DNA actúan como plantillas para la síntesis de nuevas moléculas de DNA. El resultado final son dos moléculas idénticas de DNA, cada una de las cuales contiene un ramal de nucleótidos presente en la molécula de DNA antes de la duplicación, y un ramal recientemente sintetizado, para lo cual se utilizó el antiguo, como molde. Cuando se han formado dos moléculas idénticas de DNA, se pasa una copia a cada una de las dos células hijas, durante la división celular. De ese modo, cada célula hija recibe el mismo conjunto de instrucciones genéticas que se hallaban presentes originalmente en la célula madre.

División celular

La capacidad de una célula para dividirse y por ende para reproducirse por sí misma, es una característica importante de la mayoría (pero no de la totalidad) de las células vivas. Describimos anteriormente la forma en que una molécula de DNA, logra reproducirse por sí misma. Una célula es, sin embargo, mucho más que una simple molécula; es un com-

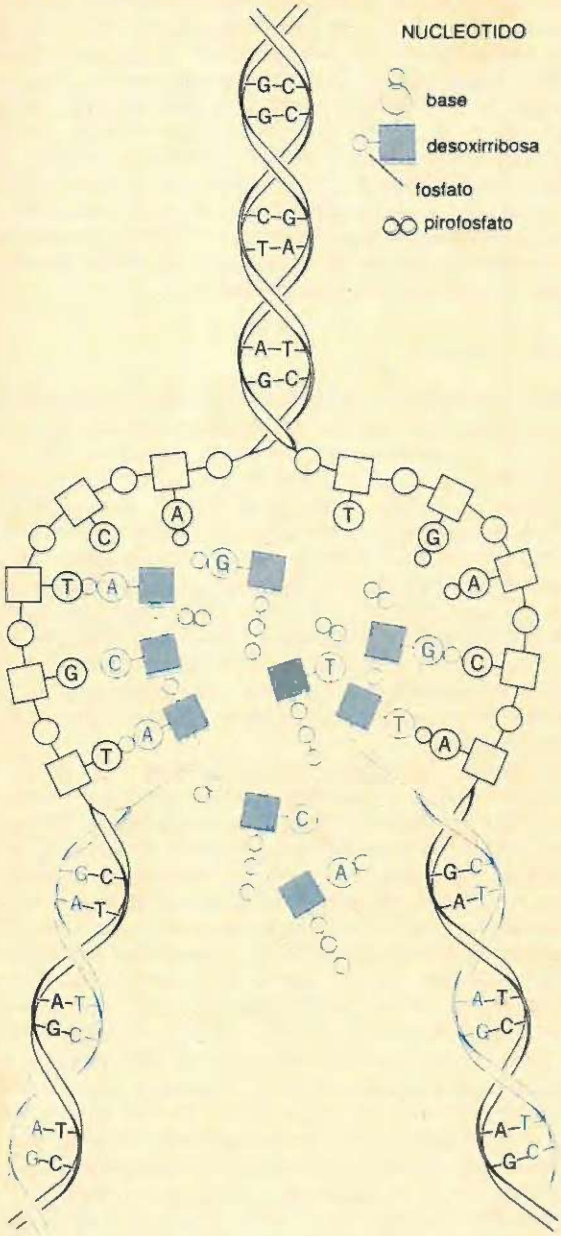


FIGURA 4-22
La replicación del DNA implica el apareamiento de nucleótidos libres, con las bases de cada ramal del DNA, dando lugar a dos nuevas moléculas de DNA, cada una de las cuales contiene un ramal nuevo y otro antiguo de nucleótidos.

plejo conjunto organizado de estructuras de membrana y moléculas. La división de una estructura tan compleja en dos partes aproximadamente equivalentes, implica marcadas alteraciones en la estructura y metabolismo celular. Aparte de la descripción morfológica de las diversas etapas del proceso divisorio, tal como se lo puede observar con el microscopio de luz o con el electrónico, es sorprendentemente poco lo que conocemos de los eventos moleculares subyacentes que ocurren durante la división, o de la forma en que se inicia y regula el proceso. Por ello limitaremos nuestra exposición acerca de la división celular a una breve descripción de las diversas etapas del proceso, y fijaremos la atención en el resultado neto que es la duplicación, empaque, y distribución de las moléculas del DNA a las células hijas.

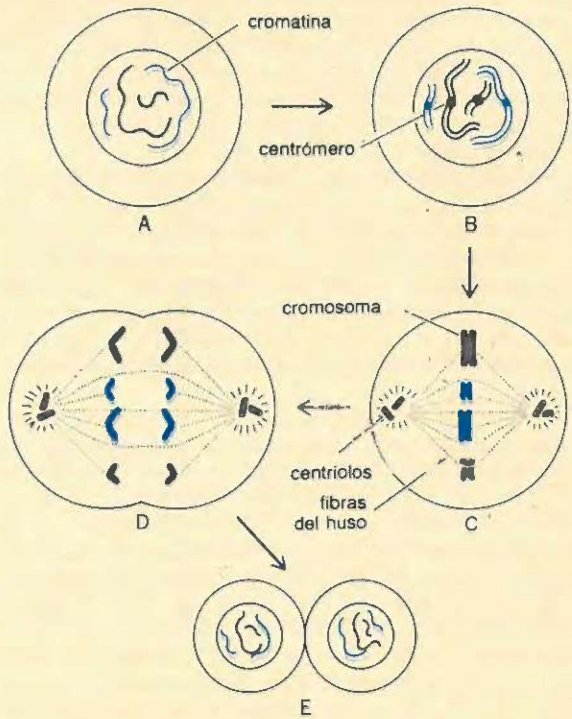


FIGURA 4-23
Condensación y separación cromosomática durante la división celular mitótica.

Aunque el tiempo que media entre las divisiones celulares varía considerablemente en los diferentes tipos de células orgánicas, las células de más rápido crecimiento se dividen aproximadamente una vez cada 24 horas. Durante la mayor parte de este período no aparece evidencia alguna de que la célula vaya a sufrir una división en algún momento posterior. En una célula "de 24 horas", los cambios visibles en la estructura de la célula comienzan a aparecer 23 horas después de la última división, y 1 hora más tarde, la célula se ha dividido en dos. El período que media entre el fin de una división y el comienzo de la siguiente, se denomina *interfase*. Puesto que el proceso real de la división celular dura solamente 1 hora, la célula gasta la mayor parte de su tiempo en la interfase, y la mayoría de las propiedades celulares descritas en este libro son propiedades de las células en su interfase.

Durante la interfase ocurre un evento muy importante relacionado con la subsiguiente división celular, a saber, la replicación del DNA. Pocas horas después de la división celular, en las etapas iniciales de la interfase, empieza el proceso de replicación del DNA y se continúa por un período que puede durar de 10 a 12 horas. Al final de este período se ha duplicado cada hilo del DNA, pero los hilos duplicados permanecen unidos en un segmento pequeño de su longitud, en la región conocida como *centrómero* (Figura 4-23B).

Exactamente antes de la división celular, los hilos duplicados del DNA se enrollan y condensan para formar cuerpos que tienen forma de bastón, conocidos como *cromosomas*. Los cromosomas aislados constan de DNA, proteína y cantidades pequeñas de RNA. La combinación del ácido nucleico y la proteína forma una nucleoproteína conocida como *cromatina*. La función exacta de la proteína asociada con el DNA aún no está clara; se le ha atribuido el papel de un posible factor que controla la actividad del gen, bloqueando la síntesis del mRNA en diversos sitios a lo largo de la molécula del DNA, y asimismo intervenir en el enrollamiento de los hilos de croma-

tina para formar cromosomas. La cantidad total de DNA presente en una sola célula humana durante la interfase, cuando los hilos de cromatina están desenrollados, podría formar un hilo de una longitud aproximada de 70 pulgadas, dimensión que supera unas 100.000 veces el diámetro de una célula típica; de este modo, el enrollamiento y condensación de la cromatina para formar cromosomas con anterioridad a la división celular constituyen una manera conveniente de transferir estos largos hilos a las células hijas.

El primer signo de que una célula va a dividirse lo constituye el hecho de aparecer en el núcleo los cromosomas formados por el enrollamiento de los largos hilos de cromatina. Cada cromosoma consta de dos hilos idénticos de cromatina adheridos al centrómero. Las células humanas, excepto las células reproductivas masculina y femenina, contienen 46 cromosomas.

Cuando empiezan a enrollarse los hilos duplicados de cromatina, formando el cromosoma, se rompe la membrana nuclear y aparece en la célula una nueva estructura, el *aparato fusiforme* o *huso*, que consiste en cierto número de fibras delgadas. Algunas de estas fibras pasan sin romperse de un lado al otro de la célula, entre dos cuerpos cilíndricos pequeños conocidos como *centriolos* (Figura 4-23C). Otras fibras van desde los centriolos, y adhieren a la región centrómera de un cromosoma

Al proseguir la división, cada cromosoma se separa en el centrómero, y los dos segmentos idénticos se mueven hacia los centriolos opuestos (Figura 4-23D). Las fibras del huso actúan como si estuvieran halando los segmentos cromosomáticos hacia los polos, aunque se desconoce todavía el

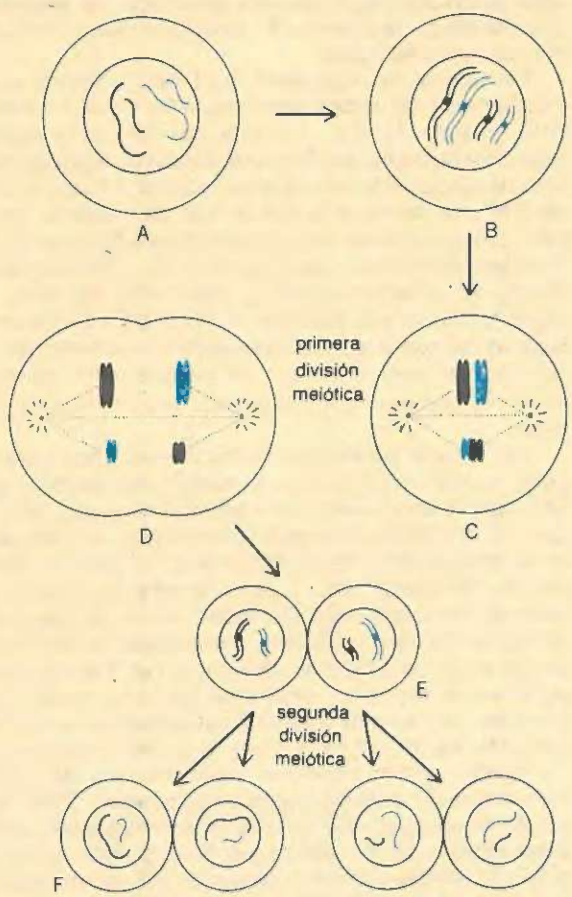


FIGURA 4-24
Separación de cromosomas durante la división celular meiótica.

mecanismo real del movimiento de los cromosomas. Al moverse los segmentos cromosomáticos hacia los polos opuestos de la célula, empieza ésta a estrecharse a lo largo de un plano perpendicular al huso, continuando tal constricción hasta partirse la célula en dos mitades. Después de la división se disuelven los elementos del huso, se desenrollan los cromosomas, y se forma en cada célula hija una nueva membrana nuclear (Figura 4-23E).

Este proceso de división celular se conoce como *mitosis* (del griego *mitos*, hilo) y es el mecanismo destinado a distribuir cantidades iguales de DNA, de célula a célula, durante la mayoría de las divisiones celulares que ocurren en el cuerpo. Las células reproductivas que dan lugar a las células ovulares y espermáticas sufren una forma de división ligeramente alterada, conocida como *meiosis* (del griego, disminución). En el hombre, la meiosis de la célula reproductiva reduce el número de cromosomas distribuidos a las células hijas, de 46 a 23. La meiosis consiste en dos divisiones celulares en sucesión. Antes de la primera división hay 46 hilos de cromatina, cada una de los cuales sufre una duplicación. Durante la condensación de los hilos de cromatina en cromosomas, se aparean entre sí los hilos maternos y paternos duplicados de cromatina, formando un cromosoma de cuatro ramales (Figura 4-24). Hay por lo tanto 23 cromosomas de 4 filamentos, en vez de los 46 cromosomas de 2 filamentos. Aunque apareados, los dos filamentos de un cromosoma materno no adhieren a los dos del cromosoma paterno por un centrómero. Cuando la célula se divide, los dos filamentos maternos pasan a una de las células hijas, y los filamentos paternos a la otra. Puesto que cada uno de los 23 cromosomas de cuatro filamentos llega a unirse a las fibras del huso en forma aleatoria, un cromosoma puede tener sus filamentos maternos orientados hacia un polo de la célula y el cromosoma siguiente, hacia el polo opuesto (Figura 4-24C). Cuando se separan pues los filamentos maternos y paternos, las células hijas reciben, en general, una mezcla de cromosomas maternos y paternos. Sería extremadamente improbable que la totalidad de los 23 cromosomas maternos fueran a parar a una sola célula, y los 23 cromosomas paternos a la otra.

Dado que cada cromosoma de las células hijas tiene aún dos filamentos, la siguiente división celular se lleva a cabo sin una etapa de replicación del DNA, y es muy similar a una división mitótica normal (excepto que solamente resultan comprometidos 23 cromosomas) en la cual se transfiere uno de los filamentos duplicados a cada una de las células hijas. El resultado final de las dos divisiones meióticas es la producción de cuatro células cuyo número de cromosomas es la mitad de los de la célula madre original. Cada una de las cuatro células hijas contiene una mezcla de cromosomas maternos y paternos. Cuando el huevo es fecundado por el esperma, se reúnen en una sola célula los dos conjuntos de 23 cromosomas, y el total de los 46 es transferido a cada célula sucesiva en la división celular. Así, las células no reproductivas del cuerpo contienen dos conjuntos de cromosomas, materno y paterno, lo cual significa que cada célula contiene dos conjuntos de genes correspondientes. Una célula contiene entonces un gen paterno y uno materno, llevando así ambos la información requerida para la síntesis de un tipo particular de proteína. Si ambos genes logran iniciar la síntesis proteica, entonces la célula puede formar dos proteínas diferentes que tienen el mismo tipo de función. Si uno de los genes, sea el materno, sea el paterno, domina sobre el otro gen correspondiente denominado *recesivo*, solamente se sintetiza un tipo de proteína, correspondiente al gen dominante.

La distribución aleatoria de los cromosomas maternos y paternos durante la meiosis suministra la base a gran parte de las variaciones en la constitución genética de la descendencia

de una sola pareja. Más de 8 millones (2^{23}) de combinaciones diferentes de los cromosomas maternos y paternos, pueden resultar de la distribución de los 23 cromosomas durante la meiosis. Dado que de los 8 millones de células sexuales diferentes, cada uno de los padres puede producir cualquiera de ellas, la combinación aleatoria de un esperma con un óvulo puede producir una célula ovular fecundada cuya combinación de cromosomas maternos y paternos es sólo una de los 70 billones, y más, de posibilidades que hay.

Este es solamente el número mínimo de combinaciones posibles del material genético ya que los segmentos de los cromosomas maternos y paternos pueden intercambiarse entre sí en un proceso conocido como *entrecruzamiento homólogo (crossing over)*, el cual ocurre durante el apareamiento cromosomático, antes de la primera división meiótica. Tal proceso forma cromosomas que contienen genes tanto maternos como paternos en el mismo cromosoma. Todos los genes inicialmente presentes en un cromosoma paterno o materno no pasan pues necesariamente a la misma célula durante la meiosis. El entrecruzamiento homólogo aumenta notablemente el número de posibles combinaciones de genes maternos y paternos que finalmente van a dar a determinada célula ovular o espermática.

Diferenciación celular

La división celular mitótica origina la distribución de conjuntos idénticos de cromosomas a cada una de las células hijas. De este modo, cada célula del cuerpo, con excepción de las células reproductivas, contiene un conjunto idéntico de moléculas de DNA y, por consiguiente, de información genética. ¿Cómo es posible, entonces, que una célula llegue a ser muscular, y sintetice proteínas musculares mientras otra célula que contiene las mismas moléculas de DNA, dé origen a una célula nerviosa y sintetice un conjunto diferente de proteínas?

La diferenciación celular en un organismo multicelular es un proceso extremadamente complejo que implica no sólo el desarrollo de propiedades especiales en las células individuales, sino también la organización y distribución de diversos tipos de células, para formar tejidos y órganos tales como el estómago, el corazón, un oído o un dedo. Toda la información requerida para formar estas estructuras, parece estar presente en la célula del óvulo fecundado, pero no tenemos sino una idea muy vaga acerca de la forma en que se llevan a cabo estas transformaciones.

El hecho de que diferentes tipos de células del mismo organismo tengan diferentes propiedades y composiciones químicas, indica que las diferentes combinaciones de genes están activas en las diversas células. Así pues, los genes que contienen la información responsable de la síntesis de las proteínas musculares son capaces de sintetizar mRNA en las células musculares y, por consiguiente, las proteínas musculares. Estos mismos genes están también presentes en las células nerviosas, pero son incapaces de formar el correspondiente mRNA y, por eso, no sintetizan proteínas musculares. Otros genes están activos en las células nerviosas, sin estar activos en las musculares. Estas observaciones indican que la diferencia entre una célula nerviosa y una muscular, depende de la clase de genes de la célula que son capaces de formar mRNA y, por ende, las correspondientes proteínas. El problema de la diferenciación celular se relaciona por lo tanto con el problema general de la regulación de la síntesis proteica. Ciertos genes parecen "conectarse" o "desconectarse" durante la diferenciación celular. Pueden estar allí comprometidos mecanismos similares a los empleados en la inducción y represión enzimática. Es posible que las proteínas asociadas con el DNA en los hilos de cromatina del núcleo inhiban diversos genes, impidiendo el acceso a la superficie del DNA, donde se puede formar el mRNA. Para entender el proceso complejo de la diferenciación celular, debe aprenderse mucho más acerca de los procesos que regulan la síntesis proteica en las células de los organismos superiores.

Mutación

Para formar los 40 billones de células del cuerpo humano, deben ocurrir por lo menos 40 billones de divisiones celulares individuales, y las moléculas de DNA de la célula original del óvulo fecundado deben replicarse por lo menos 40 billones de veces. Si una secretaria mecanografiara la misma letra 40 billones de veces, sería lógico esperar que cometiera algunos errores. No es de sorprenderse, entonces, porqué se descubre que ocurren también errores durante la duplicación de la molécula del DNA, lo cual origina una secuencia alterada de las bases, y un cambio en el mensaje genético. Lo que sorprende es que el DNA pueda replicarse tantas veces, con tan pocos errores, relativamente. Cualquier alteración ocurrida en el mensaje genético que transporta el DNA se conoce como *mutación*.

Las mutaciones pueden resultar de una gran cantidad de factores, todos los cuales llevan finalmente a una alteración en la secuencia de las bases del DNA y, por tanto, a un cambio en la información genética. El tipo más simple de mutación ocurre cuando una sola base adhiere incorrectamente adoptando una posición errada en el DNA. Por ejemplo, la secuencia de las bases C-G-T forma el codón del DNA, para el aminoácido alanina; si en esta secuencia, se reemplaza la guanina (G) por la adenina (A), se convertirá en C-A-T, que es el codón para la valina.

Es durante la replicación del DNA, mientras se están incorporando los nucleótidos libres a los nuevos ramales del DNA, cuando es más probable que ocurra la sustitución incorrecta de las bases. Aún en ausencia de agentes específicos que propician las mutaciones, ocurren errores en la copia del DNA, de tal manera que la tasa de mutación jamás es cero. Los principales factores ambientales que aumentan la tasa de mutación, son ciertas sustancias químicas, y diversas formas de radiación ionizante, tales como los rayos X, los rayos cósmicos y la radiación atómica. La mayoría de estos factores causan la ruptura de enlaces químicos de tal manera que ocurren apareamientos incorrectos entre bases, o se incorpora una base errónea cuando se reforman los enlaces rotos.

Las células poseen asimismo mecanismos para protegerse contra ciertos tipos de mutación. Por ejemplo, si en el DNA ocurre un apareamiento anormal de bases tal como C con T (C normalmente se aparea con G), un conjunto especial de enzimas ha de cortar el segmento de un ramal del DNA que contiene la base anormal T, permitiéndole así al ramal normal resintetizar el segmento suprimido mediante el apareamiento normal de las bases. Ciertas enfermedades en las cuales las células de la piel tienden a volverse cancerosas cuando se las expone a la radiación ultravioleta de la luz solar, parecen originarse en cierta falta de enzimas reparadoras del DNA en tales células, lo cual lleva a una tasa alta de mutación.

Pueden ocurrir asimismo mutaciones en las cuales se eliminan de la molécula grandes secciones de DNA, o en las cuales se agregan o se quitan a la molécula bases aisladas. Tales mutaciones pueden causar la pérdida de todo un gen o grupo de genes, o pueden causar la lectura errónea de una larga secuencia de bases. La Figura 4-25 presenta el efecto que la sustracción de una sola base, en una secuencia, causa en la lectura del código genético. Dado que el código se lee en

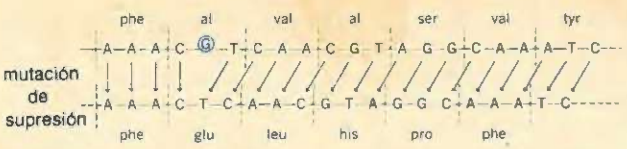


FIGURA 4-25
Una mutación de supresión causada por la pérdida de una sola base, G, en la secuencia del DNA, y la consiguiente lectura errónea de un gran número de codones.

secuencias de tres bases, el retiro de una base no solamente altera el codón que contiene esa base, sino también ocasiona una mala lectura de todas las bases subsiguientes, desplazando la secuencia de lectura. La adición de una base supernumeraria causaría también una lectura errónea similar de "desfasamiento".

Cuando en un codón, se sustituye incorrectamente una sola base, únicamente se afecta un solo aminoácido de la proteína codificada por el gen que contiene la mutación, pero dado que el código genético está degenerado por tener varios codones diferentes que representan el mismo aminoácido, una mutación en un solo codón no altera siempre el tipo de aminoácido codificado. Ya vimos que la sustitución de G por A en el codón de la alanina C-G-T, producía el codón de la valina C-A-T. Sin embargo, si la mutación hace que la citosina (C) sustituya la timina (T), el nuevo codón C-G-C resulta ser uno de los varios que corresponden a la alanina, y la proteína formada por el gen mutante no se alterará en la secuencia de los aminoácidos a pesar del cambio en la secuencia de las bases.

Supóngase que una mutación ha alterado el codón, de tal modo que ahora codifica para un aminoácido diferente, por ejemplo, la alanina C-G-T en la mutación valina C-A-T. ¿Qué efecto tiene tal mutación sobre la célula? El efecto depende tanto del tipo de gen como del sitio de éste donde haya ocurrido la mutación. Aunque las proteínas están compuestas de muchos aminoácidos, las propiedades de una proteína dependen a menudo de una región muy pequeña de la molécula total, tal como la zona del sitio activo de una enzima. Si la mutación altera un aminoácido, pero no en la región de un sitio activo, puede haber poco o ningún cambio en las propiedades de la proteína. Por otra parte, si la mutación altera un aminoácido en la región del sitio activo de la proteína, puede ocurrir un cambio notable en las propiedades de la proteína. Si ésta es una enzima, una mutación puede volverla totalmente inactiva o cambiar su especificidad respecto del sustrato. La enzima mutada, puede inclusive catalizar un tipo completamente diferente de reacción. Por eso, la alteración de un solo aminoácido en una proteína origina eventualmente una proteína cuya actividad puede permanecer inalterada, o aumentar o disminuir, o bien una proteína de propiedades enteramente nuevas.

Supóngase que la mutación conduzca a una enzima proteica que es totalmente inactiva. Si la enzima está en el ciclo de Krebs o en la vía glucolítica, la pérdida de la enzima puede ocasionar la muerte de la célula, ya que ésta es incapaz de catalizar las reacciones que llevan a la producción de ATP. Por otra parte, la enzima puede estar comprometida en la síntesis de un aminoácido. Si la célula está en un medio que contiene aminoácidos preformados, no se alterará el funcionamiento de la célula por la pérdida de la capacidad para sintetizar sus propios aminoácidos a partir de materiales no elaborados. En este caso, la mutación ha ocasionado una enzima totalmente inactiva, pero dado que ni aún la enzima normal desempeña función crítica alguna en la célula, su pérdida no afecta la vida celular. El efecto de tal mutación se evidencia sin embargo, si la célula queda privada de los aminoácidos preformados. Allí, la enzima lleva a cabo una función decisiva, y la pérdida de su actividad por la mutación puede causar la muerte celular. Todos estos efectos pueden originarse en la alteración de una base en la molécula del DNA, lo cual lleva a una alteración de un aminoácido en un tipo específico de proteína.

La mutación puede causar cualquiera de los siguientes efectos de la célula: (*1*) puede no ocasionar cambios apreciables en el funcionamiento celular; (2) puede modificar la función celular, pero aún ser compatible con el crecimiento y reproducción de la célula; y (*3*) puede llevar a la muerte de la célula. Cualquiera de estos tres tipos de mutación puede ocurrir en una cualquiera de los 40 billones de células del organismo humano, pero las consecuencias de la mutación dependen del tipo de célula en la cual ocurra. Si una célula hepática de un adulto sufre una mutación que la hace funcionar anormalmente o aún morir, su efecto en el organismo total pasa generalmente inadvertido, ya que hay miles de células hepáticas similares que realizan funciones semejantes, y la pérdida de una célula no afecta el funcionamiento general del hígado o de todo el organismo. Por el contrario, puesto que todas las células del organismo descienden de una célula ovular fecundada, mediante división celular repetida, cualquier mutación que ocurra durante las primeras etapas del desarrollo y no ocasione la muerte inmediata de la célula, es transmitida a la mayoría de las células del organismo en desarrollo. Si la mutación está en una célula ovular o espermática, todas las células descendientes de ellas heredan la mutación. Así pues, las mutaciones ocurridas en las células reproductivas del organismo no afectan al individuo en el cual se presentan, pero ciertamente afectan a los hijos de tal individuo.

Muchos tipos de funciones anormales del organismo son el resultado de mutaciones genéticas que se transmiten de generación en generación. Enfermedades heredadas de este tipo se deben a menudo a un solo gen que, o falla en la producción de una proteína activa, o produce una proteína anormalmente activa. Tales enfermedades heredadas han sido denominadas *errores congénitos de metabolismo*. Un ejemplo es la fenilcetonuria, trastorno que puede ocasionar una forma de retardo mental en los niños. Por causa de una sola enzima anormal, la víctima es incapaz de convertir el aminoácido fenilalanina en el aminoácido tirosina a una tasa normal. Por esta razón, la fenilalanina se desvía en grandes cantidades hacia otras vías bioquímicas, dando así origen a productos que aparentemente interfieren la actividad normal del sistema nervioso. Estos productos, eliminados abundantemente en la orina, explican el nombre de la enfermedad. Los síntomas de la enfermedad se previenen restringiendo el contenido de fenilalanina en la dieta durante la niñez, evitando así la acumulación de los productos formados a partir de la fenilalanina. Al avanzar nuestros conocimientos de bioquímica, genética y medicina, se van encontrando más y más enfermedades que se transmiten de generación en generación, y son el resultado de enzimas de funcionamiento anormal.

Aunque las mutaciones pueden alterar las propiedades de la proteína codificada por el gen mutante, no son necesariamente nocivas a la célula en la cual ocurren. En efecto, la mutación es el mecanismo por el cual ocurre la evolución. Es posible que las mutaciones alteren la actividad de una enzima en tal forma que sea más activa, que ésta en vez de disminuir aumente su actividad, o que introduzcan a una célula un tipo completamente nuevo de actividad enzimática. Si un organismo portador de tal gen mutante es capaz de realizar alguna función más efectivamente que un organismo al cual le falta el

gen mutante, tiene mejores oportunidades de sobrevivir y transmitir el gen mutante a sus descendientes. Si la mutación produce un organismo que funciona de modo menos efectivo que los organismos a los cuales les falta la mutación. Tal organismo tiene menos probabilidad de sobrevivir y transmitir el gen mutante. Este es el principio que sustenta la *selección natural*. Aunque cualquier mutación, dado que logre sobrevivir en la población, puede causar sólo una ligera alteración en las propiedades de una célula, en un lapso suficiente de tiempo puede acumularse una gran cantidad de cambios pequeños que produzcan grandes modificaciones en la estructura y funciones de un organismo. La evolución de la vida sobre la tierra desde la primera célula hasta el hombre sobrepasa posiblemente los 3 mil millones de años. Durante este largo período, el ambiente ha seleccionado aquellas mutaciones que capacitan mejor a las células para sobrevivir y propagarse.

Los virus

Nuestra exposición acerca del DNA, la síntesis proteica y el crecimiento celular no sería completa sin una breve mención de los virus y su relación con la función y enfermedad de las células. La estructura de las partículas virales más elementales consiste tan sólo en una molécula de ácido nucleico rodeada de varias moléculas de proteína. Las partículas virales aisladas son inertes; no se mueven, no metabolizan, no se reproducen, ni presentan propiedad alguna de las atribuidas a los sistemas vivos, pero cuando una partícula viral penetra en una célula viva, es capaz de producir millares de copias de sí misma. Un virus es por lo tanto una unidad molecular susceptible de multiplicarse, que depende de las células vivas en cuanto a la consecución de la energía y a la maquinaria molecular necesaria para su propia duplicación.

El ácido nucleico viral transporta la información codificada en relación con un número limitado de proteínas. Algunos de estos genes codifican para las proteínas estructurales de la partícula viral; otros codifican para las enzimas proteicas comprometidas en la síntesis del ácido nucleico viral. El ácido nucleico de algunas partículas virales es el RNA, y no el DNA, constituyendo así una excepción a la regla de que la información genética está siempre a cargo de las moléculas del DNA.

El estudio de la multiplicación viral nos ha llevado también a la revisión de nuestros conceptos acerca del flujo de la información genética del DNA al RNA, y de éste a la proteína. Se ha encontrado una enzima, en ciertos tipos de virus que contienen RNA, la cual cataliza la síntesis del DNA utilizando como molde el RNA viral. Esto se conoce como *transcripción invertida*. El DNA formado puede luego incorporarse a la alberca celular de DNA y pasar de una a otra célula durante la multiplicación del DNA, que acompaña la división celular. La transcripción de este DNA viral que se formó a partir del RNA viral, lleva a la formación de nuevas partículas virales mediante un proceso de transcripción similar al de la formación de RNA mensajero a partir del DNA normal.

Cuando un virus infecta una célula, es generalmente tan sólo la parte del ácido nucleico del virus la que en realidad entra en la célula. Una vez allí, el ácido nucleico viral utiliza la maquinaria biológica de la célula, para sintetizar las proteínas de tipo viral y multiplicarse, utilizando nucleótidos y fuentes energéticas suministradas por la célula. La síntesis de una partícula viral completa se realiza en varias etapas. Poco tiempo después de haber penetrado el virus en la célula, ésta empieza a sintetizar enzimas proteicas, comprometidas en la multiplicación del ácido nucleico viral; la información necesaria llega de los genes del ácido nucleico viral. Así pues, el virus suministra la fuente del mRNA, pero los ribosomas y materiales básicos propios de la célula son utilizados para sintetizar las proteínas virales. Poco después de aparecer las enzimas virales en la célula, empieza a multiplicarse el ácido nucleico viral. Acompañando el aumento en los ácidos nucleicos virales, está la síntesis de proteínas estructurales virales, que también han sido codificadas por la información suministrada por el ácido nucleico viral. Finalmente, se combinan las proteínas virales y el ácido nucleico viral para formar nuevas partículas virales completas.

El efecto que la multiplicación viral causa en la función celular depende del tipo de virus. Algunas partículas virales, al entrar a la célula, se multiplican muy rápidamente, destruyendo eventualmente la célula. Durante la multiplicación del virus, se reduce la capacidad de la célula para sintetizar sus propias proteínas al ganar el virus el control de la maquinaria celular de síntesis proteica, y dedicarla a la síntesis de proteínas relacionadas con el virus. Por el contrario, otros tipos de partículas virales pueden replicarse muy lentamente. El ácido nucleico viral hasta puede llegar a asociarse con las moléculas de DNA propias de la célula, replicarse juntamente con el DNA celular y transmitirse a las células hijas, durante la división celular. Tal virus puede propagarse juntamente con la célula a través de muchas generaciones de ésta sin causarle efecto alguno francamente lesivo. Un cambio en el ambiente físico o químico de la célula, puede hacer que el virus suspenda repentinamente su vida latente y entre en una etapa de rápida multiplicación que cause la muerte a la célula.

Gran parte de la información que tenemos acerca de las propiedades de los ácidos nucleicos y control de la síntesis proteica ha provenido del estudio de la multiplicación de estas partículas virales simples. Se espera que la comprensión de los principios de la multiplicación viral capacite a los científicos para desarrollar mejores métodos preventivos y curativos de las infecciones virales que causan en el hombre enfermedades tales como sarampión, paperas, viruela, polio, el resfriado común, y aún quizás algunas formas de cáncer.

Cáncer

Las interrelaciones de todos los temas tratados en este capítulo, encuentran tal vez su mejor ilustración en el tipo anormal de crecimiento celular conocido como *cáncer*, el cual es una multiplicación incontrolada de células en el organismo.

Los diferentes tipos de células del cuerpo tienen, por lo general, tasas diferentes de división y crecimiento: las células que revisten el intestino se dividen aproximadamente cada 24 horas, mientras las células nerviosas y musculares del adulto son absolutamente incapaces de dividirse. Aún el mismo tipo de célula puede ser capaz de multiplicarse rápidamente en ciertas condiciones, pero lentamente en otras. Las células hepáticas se dividen normalmente con poca frecuencia y a un ritmo apenas suficiente para reemplazar aquéllas que mueren por causa de las lesiones; pero si quirúrgicamente se extrae una parte del hígado, las células restantes se dividen rápidamente y se multiplican hasta reemplazar la cantidad de tejido sustraído. Muchos tipos de células que en el cuerpo no se dividen o que lo hacen con poca frecuencia, se multiplican rápidamente cuando se las extrae y cultiva en un medio artificial, fuera del cuerpo. Por ejemplo, las células extraídas del tejido cardíaco del embrión del pollo han continuado creciendo y dividiéndose en un tubo de ensayo por más de treinta años, mientras al permanecer en el animal, habrían dejado de dividirse cuando se hubiera formado completamente el corazón. La diferenciación celular, va menudo acompañada de la pérdida de capacidad para dividirse, como más claramente se demuestra en el caso de las células nerviosas y musculares del adulto. Aunque el cuerpo proporciona muchos ejemplos

de regulación de la división y crecimiento de las células, es mínimo lo que sabemos acerca de los mecanismos que controlan la división celular.

Una célula se hace cancerosa cuando su crecimiento deja de ser regulado por algún proceso que controle el crecimiento celular normal. La principal anormalidad del cáncer no consiste en que las células crezcan rápidamente, sino en que no dejen de crecer. Cualquier célula del organismo tiene la posibilidad de llegar a ser una célula cancerosa. Aunque son diferentes los factores que pueden inducir en los tejidos normales el crecimiento canceroso, se desconoce todavía el mecanismo subyacente que transforma en cancerosa una célula normal. La radiación ionizante y diversos agentes químicos pueden llevar a la producción de células cancerosas; por ejemplo, a algunos de los componentes químicos del humo del cigarrillo se los ha implicado en el cáncer pulmonar. Se han aislado virus que inducen cáncer en algunas especies de animales, aunque no se ha aislado todavía un virus específicamente relacionado con el cáncer humano. Se ha sugerido la idea de que el evento inicial que lleva a la producción de la célula cancerosa puede ser una mutación o alguna alteración en los mecanismos celulares que controlan la transformación de la información genética en síntesis proteica. Es posible que todos los diversos agentes comprometidos en la producción del cáncer operen en un sitio común, dentro de la célula.

Sean cuales fueren los mecanismos que regula el crecimiento de las células normales en el organismo, ellos no pueden controlar el crecimiento de una célula cancerosa. Al continuar creciendo y dividiéndose, la célula cancerosa conocida como *tumor maligno*, forma una masa de células en crecimiento. Al crecer, el tumor invade los tejidos vecinos, distorsiona la estructura y función de los órganos, y lleva por último a la muerte del organismo. Si se detecta el cáncer en una de sus etapas iniciales, es a menudo posible retirar las células cancerosas mediante una operación de cirugía. Una de las propiedades de las células cancerosas es su falta de adhesividad a otras células, lo cual les permite separarse del tumor original y diseminarse a través del sistema circulatorio en otras partes del organismo (metástasis), donde continúan creciendo y formando múltiples sitios tumorales. Después que las células cancerosas se han extendido a diferentes partes del organismo, es imposible la cirugía como medio de extraer todas las células cancerosas, de donde surge la importancia de detectar el cáncer en sus etapas iniciales cuando se lo puede tratar en forma efectiva.

El problema de hallar un remedio para el cáncer consiste en encontrar algún agente que detenga el crecimiento de las células cancerosas sin lesionar las células normales. En el tratamiento del cáncer se han utilizado diversos fármacos y la radiación ionizante, los cuales tienden a lesionar preferentemente las células de rápida división y no las que no se dividen, pero tales agentes causan asimismo daño a las células normales, especialmente a las de los tejidos que elaboran la sangre, y a las del tracto intestinal, que son de rápida división. Tales tratamientos pueden prolongar la vida del paciente, pero rara vez producen una curación permanente. Quizás, cuando sepamos más de los mecanismos moleculares que regulan el crecimiento celular normal y la transformación de la información genética en síntesis proteica, logremos controlar el crecimiento de las células cancerosas.

SISTEMAS DE CONTROL BIOLOGICO

PARTE 2

5

El ambiente interno y la homeostasis

El origen de la vida

El ambiente interno

Compartimientos líquidos del organismo/Homeostasis

Características generales de los sistemas de control

Componentes de los sistemas vivos de control

El arco reflejo/*Algunos problemas de semántica*/Respuestas homeostáticas locales/Mediadores químicos/Sitios receptores

El concepto de equilibrio y la homeostasis química

Los nutrientes esenciales: un ejemplo

Ritmos biológicos

La primera sección de este libro describió ciertos conceptos básicos, comunes a las células individuales. Sin duda alguna, estos procesos tomados en conjunto definen el término *vivir*. La aparición de conglomerados celulares, esto es, de organismos multicelulares, en el curso de la evolución creó nuevos problemas de tipo desconocido para los organismos unicelulares. Este capítulo intenta definir tales problemas, y destaca los mecanismos generales con que se los supera. La base principal de nuestro análisis la constituye el concepto del denominado *ambiente interno*, cuya comprensión real requiere al menos una descripción breve de aquel evento biológico inicial–el origen de la vida.

El origen de la vida

En 1924, el bioquímico ruso A. I. Oparin propuso la idea de que la vida había empezado por una serie progresiva de reacciones que condujo a la formación de moléculas orgánicas y a su organización en células vivas. La idea de que las condiciones físicas y químicas de la Tierra eran, al momento de aparecer la vida, muy diferentes de lo que son ahora, es fundamental en su hipótesis. Concluyó que, dadas ciertas propiedades químicas y físicas de la Tierra, y supuesto un lapso de tiempo suficiente, era inevitable que el mundo inanimado diera origen a sistemas vivos mediante la intervención de leyes físicas y químicas. Actualmente se presenta como válida la hipótesis de Oparin, y goza del apoyo de los hallaz-

gos más recientes realizados por gran variedad de disciplinas científicas.

La Tierra empezó hace aproximadamente 5 mil millones de años, como una masa atómica de temperatura extraordinariamente alta, constituyendo el hidrógeno el más abundante de sus átomos. Es probable que los átomos se hayan ordenado gradualmente con base en sus pesos diferentes; los elementos más pesados se hundieron hacia el centro de la esfera gaseosa, otros más livianos tales como el silicio formaron la corteza siguiente que, a su vez, fue rodeada por los de menor peso, hidrógeno, oxígeno, nitrógeno y carbono.

Con el tiempo, comenzaron los elementos más livianos a combinarse para formar moléculas; los más abundantes eran probablemente H_2, O_2, H_2O, N_2, NH_3, y el metano, CH_4. El oxígeno reaccionó también fácilmente con los elementos del estrato medio para producir óxidos tales como el bióxido de silicio, SiO_2, y sales tales como el fosfato de calcio, $CaHPO_4$. De esta manera, el oxígeno libre, O_2, fue sustraído rápidamente de la atmósfera.

Al empezar a enfriarse la esfera gaseosa, se congeló la capa media para formar la corteza de la Tierra, mientras los estratos exteriores más livianos permanecieron en estado gaseoso. Quedó pues constituida la corteza terrestre por un conjunto de óxidos metálicos, fosfatos, sulfatos, y sales minerales tales como el cloruro de sodio y de potasio, y envuelta en una atmósfera gaseosa de H_2, N_2, H_2O, CH_4, y NH_3.

Al enfriarse todavía más la Tierra, se condensó el vapor de agua de la atmósfera y vinieron las lluvias–lluvias de millones y millones de años que formaron los océanos, lagos y ríos. Disueltos en estos océanos había grandes cantidades de gases atmosféricos. La erosión en la superficie de la Tierra, causada por el viento y el agua, dio lugar a que los ríos, alimentados por las lluvias, acarrearan hasta el mar los elementos minerales disueltos, y así cambió lentamente la composición química de los océanos. Estos se hicieron salados y su concentración salina continuó incrementándose con la evaporación del agua que, al retornar a la tierra en forma de lluvia, arrastraba cada vez más los minerales hacia el mar.

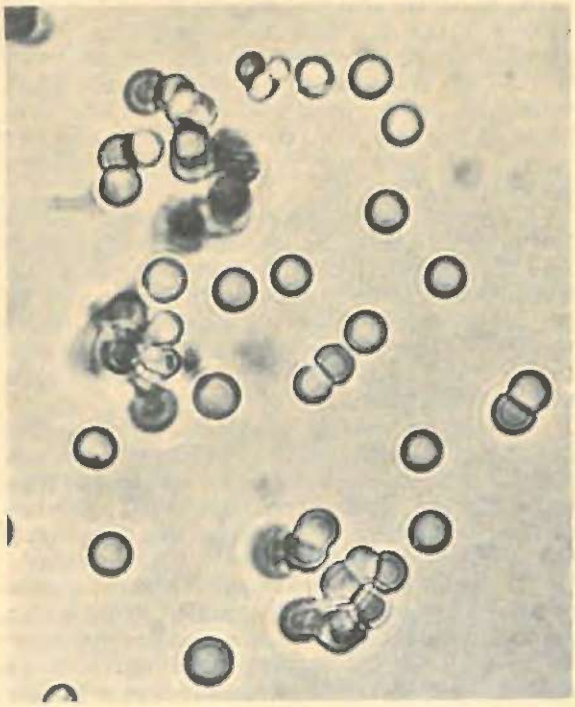


FIGURA 5-1

Micrografía por contraste de fase de proteinoides, microsferas unidas a la membrana. (*Cortesía de S.W. Fox y R. McCauley, Instituto de Evolución Molecular, Universidad de Miami.*)

Quedaba así listo el escenario para la formación de moléculas orgánicas simples. El agua fue el solvente, los gases suministraron los elementos básicos del nitrógeno, hidrógeno, oxígeno y carbono, mientras la radiación solar y las descargas eléctricas constituyeron las fuentes energéticas. La formación de moléculas orgánicas ocurrió tan sólo por casualidad, pero dadas las condiciones ambientales ya descritas, era virtualmente imposible que no llegara a suceder. Esto ha sido objeto de brillantes demostraciones realizadas mediante experimentos en que se han colocado metano, amoníaco, hidrógeno y agua en tubos de ensayo, y se los ha sometido a diversas formas de radiación y descargas eléctricas. Después de varios días se encontró que los tubos contenían una gran cantidad de moléculas orgánicas, incluyendo los ácidos acético y láctico, azúcares, y aminoácidos (los aminoácidos sintetizados en estos experimentos son, sin duda, actualmente los más abundantes en la mayoría de las proteínas).

Más aún, en condiciones apropiadas, las moléculas simples pueden formar moléculas mayores estables; por ejemplo, el solo calor forma polipéptidos estables a partir de una mezcla de aminoácidos simples. Debieron formarse muchos de tales polipéptidos pero sólo permanecieron intactos los más estables. Relativamente fácil debió de ser asimismo el paso hacia el ATP; los fosfatos estaban presentes en el mar, y los componentes orgánicos, ribosa y adenina, han sido objeto de síntesis en los experimentos de descargas eléctricas ya descritos. Con el desarrollo de las moléculas replicativas, DNA y RNA, se logró la presencia de todos los componentes orgánicos principales.

La historia que llega hasta este punto se conoce como *evolución química*. Los acontecimientos siguientes son mucho menos claros, a saber, la forma en que estos componentes orgánicos, disueltos en los mares, se juntaron para formar una célula. La idea de que por movimientos casuales se juntó suficiente cantidad de cada especie molecular crítica, y de que en forma fortuita se ligaron tales elementos para constituir una entidad estructural capaz de reproducirse, es suficiente para hacer vacilar a cualquiera. Pero el tiempo constituye la clave–millones y millones de años, probablemente 2.000 millones desde la aparición de la Tierra hasta que surgió la primera célula. Una hipótesis importante relacionada con la aparición posible de partículas discretas a partir de la mezcla marina de sustancias químicas, depende de una característica recientemente demostrada en los polipéptidos sintetizados en tubos de ensayo; cuando se los trata con agua caliente, estos proteinoides se separan de la solución en forma de microsferas ligadas a la membrana, las cuales presentan permeabilidad diferencial a los diferentes solutos, y capacidad de desdoblar el ATP (Figura 5-1). Más aún, las micrografías electrónicas revelan la existencia de membranas de doble pared, no muy diferentes de las membranas de las células vivas. Esta es solamente una de las varias hipótesis ingeniosas relacionadas con el desarrollo de las células, sin dejar de ser este punto altamente controvertido.

El desarrollo de organismos unicelulares discretos constituye la primera etapa de la *evolución biológica*. Estas primeras células tienen que haber sido anaeróbicas dado que no había oxígeno libre en la atmósfera. Solamente después de la evolución de la clorofila y la fotosíntesis, liberaron las plantas verdes suficiente oxígeno en la atmósfera, para permitirles sobrevivir a los organismos animales aeróbicos.

Para todos estos organismos unicelulares primitivos el mar fue hogar y sustento. Las moléculas orgánicas eran to-

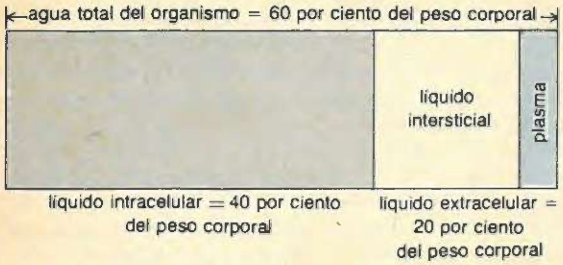


FIGURA 5-2
Compartimientos de líquidos del organismo.

madas del mar en calidad de nutrientes, y los productos de desecho se eliminaban en los vastos océanos donde se diluían a tal punto que su toxicidad quedaba eliminada. Menos obvia pero igualmente importante era la dependencia total de la célula respecto de la composición inorgánica del mar que la rodeaba. La interposición de una membrana entre la célula interior y el mar hizo que la célula pudiera desarrollar una composición química que difería en gran manera de la del agua del mar. La composición citoplásmica dependía así de las características de la permeabilidad de la membrana y de los sistemas de transporte intervenidos. Por ejemplo, la concentración interna del sodio se redujo con relación a la del agua marina, gracias al sistema activo de transporte utilizado por la membrana respecto del sodio,y debe haber tenido para la célula un valor inmenso de supervivencia porque tal proceso se encuentra casi en todas las células animales.

Llegó pues a convertirse la membrana celular en el vínculo entre el mar y el citoplasma del organismo unicelular. Dado que las propiedades de la membrana habían evolucionado en sus relaciones con la composición específica del mar que rodeaba las células, su capacidad de mantener la composición citoplásmica dependía de la composición fisicoquímica estable de su ambiente, el agua marina. Más aún, la estructura molecular de la membrana celular es, en sí misma, altamente sensible a los cambios que se presentan en la composición química del líquido que la baña; por ejemplo, una disminución en el calcio extracelular causa marcadas alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular. Por tales razones, un ambiente extracelular inorgánico estable constituye una necesidad absoluta para el funcionamiento y supervivencia de las células.

El ambiente interno

En el transcurso de la evolución hicieron su aparición los organismos multicelulares. Al principio no eran probablemente más que un conjunto de organismos unicelulares, adheridos los unos a los otros. Pero con el correr del tiempo, tales agregados desarrollaron especialización celular y surgieron verdaderos organismos multicelulares complejos. Al adquirir éstos mayor tamaño, las células internas llegaron a separarse físicamente del ambiente externo, el mar. ¿Cómo podían obtener estas células oxígeno y nutrientes? ¿En qué forma podían ellas eliminar sus productos de desecho? ¿De qué manera lograban funcionar sus membranas celulares en ausencia de un líquido estable que las rodeara? Si la célula no lograba contacto con el mar, se necesitaba que éste llegara hasta ella. El animal tendría que llevarlo hasta su interior y crear un ambiente interno tal que cada célula, a pesar de su ubicación, fuera bañada por un líquido con el cual pudiera intercambiar oxígeno, nutrientes y desechos, y cuya composición fisicoquímica fuera correcta para el funcionamiento estable de la membrana y de la célula.

En un organismo multicelular complejo tal como el del hombre, cada célula está rodeada del llamado *líquido extracelular*, esto es, que está fuera de la célula. Claude Bernard, el gran fisiólogo francés del siglo diecinueve, enunció por primera vez, en forma clara, el concepto de que el líquido extracelular constituye el ambiente inmediato para las células que baña. En otros términos, este líquido, el *ambiente interno* del organismo, hace las veces de medio para el intercambio de nutrientes y desechos, y suministra el ambiente fisicoquímico estable que se requiere para el funcionamiento de la membrana y de la célula.

En los organismos multicelulares más primitivos y simples, el líquido extracelular lo constituía sin duda alguna el mar mismo, que penetraba a través de los espacios intercelulares. Al avanzar la complejidad, se desarrollaron mecanismos que permitieron al animal producir su propio líquido extracelular en lugar de utilizar directamente el agua del mar. La evolución, con su impacto de millones de años, ha originado la existencia actual de los líquidos extracelulares que difieren considerablemente del agua del mar, y cada uno respecto de los demás; pero en los animales, y posiblemente en todos,es evidente la evolución del líquido extracelular a partir del agua de mar, como puede juzgarse por su composición. El paralelo más sorprendente lo constituye la concentración alta de sodio en las dos soluciones. A esta similitud se debió indudablemente, en gran parte, la conclusión inicial de que la vida se desarrolló en el mar.

Compartimientos líquidos del organismo

Como se dijo en el Capítulo 1, el agua es, con mucha ventaja sobre los demás, el componente más abundante de los animales, y constituye en el hombre aproximadamente el 60 por ciento de su peso corporal total (Figura 5-2). Es considerable la variación que se encuentra de un individuo a otro, debido principalmente a la cantidad de grasa que contiene el organismo. Dado que el tejido graso contiene poca agua, el porcentaje del peso corporal total correspondiente al agua es más bajo en una persona obesa (desciende hasta el 40 por ciento) y más alto en una persona delgada (sube hasta un 80 por ciento).

El agua corporal puede clasificarse según se halle en el interior de las células (*líquido intracelular*), o fuera de ellas (*líquido extracelular*). El líquido extracelular constituye el ambiente interno del cuerpo y representa aproximadamente el 20 por ciento del peso corporal. La cantidad de agua que se encuentra dentro de las células es generalmente dos veces superior; esto es, el 40 por ciento del peso corporal está constituído por el líquido intracelular.

El líquido extracelular se divide aún en dos, así denominados, *compartimientos*, o localizaciones generales. Aproximadamente el 80 por ciento del líquido extracelular rodea todas las células del cuerpo, y por hallarse entre éstas y los tejidos, se lo denomina *líquido* intercelular, o más a menudo, *intersticial*. El 20 por ciento restante del líquido extracelular constituye la porción líquida de la sangre, o *plasma*. La circulación continua del plasma por todo el cuerpo obedece a la acción del corazón. El plasma es pues el componente dinámico del líquido extracelular. Como se verá en el Capítulo 9, el plasma intercambia oxígeno, nutrientes, desechos y otros productos metabólicos con el líquido intersticial al pasar la sangre a través de los vasos capilares del cuerpo. De esta manera se refresca continuamente el líquido intersticial que baña las células.

A causa de los intercambios capilares entre el plasma y el líquido intersticial, las concentraciones de solutos son vir-

tualmente idénticas en los dos líquidos, a excepción de las proteínas. A parte de esta excepción importante, puede considerarse que todo el líquido extracelular tiene una composición homogénea.

A diferencia del líquido extracelular, la composición del líquido intracelular varía considerablemente de célula a célula. Sin embargo, ciertos aspectos de la composición celular guardan similitud por lo menos cualitativa entre las células y, como asunto de mucha importancia, difieren en gran manera del líquido extracelular. El principal ion positivo del líquido intracelular es el potasio, a diferencia de la posición dominante del sodio en el líquido extracelular. En concentración mucho más alta, se encuentra también en las células el magnesio. La concentración de cloruro es mucho más baja en el líquido celular que en el extracelular. Las razones principales de tan marcadas diferencias en las concentraciones iónicas entre el líquido intracelular y el extracelular las constituyen los sistemas de transporte activo y los potenciales que trascienden la membrana (Capítulos 2 y 7).

Homeostasis

Bernard no solamente reconoció la existencia del ambiente interno, sino también apreció su papel vital. "Es la constancia del ambiente interno la que constituye la condición de la vida libre e independiente... Por mucho que varíen, todos los mecanismos vitales tienen tan sólo un objetivo, el de mantener constantes las condiciones de la vida en el ambiente interno". Habiendo llegado a tales conclusiones, en gran parte por razón de sus estudios acerca de la glucosa y el hígado, Bernard descubrió que el hígado libera glucosa en la sangre cuando está baja la concentración de glucosa sanguínea. El, con mucho acierto, se hizo el raciocinio de que la concentración de glucosa en la sangre y, por ende, en todo el líquido extracelular, se mantenía constante por la actividad del hígado. Pasó luego a formular el concepto general de un ambiente interno.

Las ideas incorporadas en la cita mencionada constituyen claves adecuadas para captar una gran cantidad de actividades especializadas que realizan los tejidos y los órganos de los organismos multicelulares complejos. Las concentraciones de oxígeno y bióxido de carbono, de nutrientes y desechos orgánicos, de iones inorgánicos, la temperatura–deben todos permanecer relativamente inalterados en los líquidos corporales. Virtualmente todas las actividades del cuerpo contribuyen de alguna manera al mantenimiento de tal estabilidad: el hígado actúa a manera de fábrica metabólica, agregando o quitando moléculas orgánicas, según sea el caso; los pulmones introducen oxígeno y eliminan bióxido de carbono al ritmo que se requiera para mantener constantes en la sangre arterial las presiones de tales gases; el tracto gastrointestinal lleva hasta el interior del cuerpo el agua, nutrientes, y sales que se hayan ingerido; el riñón elimina exactamente la cantidad correcta de desechos, agua, y sales; y así de resto para las demás actividades corporales. Cada célula del cuerpo contribuye, a su manera, a la supervivencia del organismo total ayudando a mantener las condiciones estables que se requieren para la vida en el líquido que las baña.

Este concepto del mantenimiento de un ambiente interno estable fue objeto de ulterior desarrollo y defensa por parte del fisiólogo norteamericano W.B. Cannon quien destacó que tal capacidad podía alcanzarse solamente a través de la operación de procesos fisiológicos cuidadosamente coordinados que denominó *homeostáticos*. Las actividades de los tejidos y órganos deben estar reguladas e integradas entre sí de tal manera que cualquièr cambio que ocurra en el ambiente interno, inicie automáticamente una reacción que reduzca al mínimo dicho cambio. La *homeostasis* denota las condiciones estables que se originan en estas respuestas regulatorias de compensación. Ciertamente ocurren algunos cambios en la composición del ambiente interno pero son mínimas las fluctuaciones, y se las mantiene a raya mediante múltiples procesos homeostáticos coordinados cuyas descripciones constituyen el material principal de los capítulos restantes.

Los conceptos de regulación y constancia relativa fueron ya presentados en el contexto de la célula individual. En el Capítulo 3 describimos la forma en que las vías metabólicas dentro de una célula son reguladas por el principio de la acción de masas y por los cambios que ocurren en la actividad enzimática, de tal manera que se logren mantener las concentraciones de los diversos metabolitos dentro de la célula. El Capítulo 4 describió el control de la síntesis proteica y los mecanismos mediante los cuales el aparato genético mantiene una línea constante de la especie. En el hombre permanecen todavía estos reguladores primitivos intracelulares básicos, de tal manera que cada célula individual presenta cierto grado de autorregulación, pero la existencia de una gran cantidad de células diferentes organizadas en tejidos especiales, que llegan a combinarse para formar órganos, impone obviamente la necesidad de mecanismos reguladores generales que coordinen e integren las actividades de todas las células. Por esto es esencial la comunicación intercelular a través de distancias relativamente largas. Tal comunicación se lleva a cabo mediante los nervios y a través de los mensajeros químicos que viajan en la sangre, conocidos como *hormonas*.

Los mecanismos mediante los cuales operan estos dos sistemas de comunicación son el objeto de los dos capítulos siguientes, pero su papel general y las características básicas de los procesos homeostáticos pueden apreciarse tan sólo en términos de *sistemas de control*, a los cuales nos referimos ahora.

Características generales de los sistemas de control

Definiremos un sistema homeostático o de control como un conjunto de componentes interconectados que funciona para mantener relativamente constante un parámetro físico o químico del cuerpo.

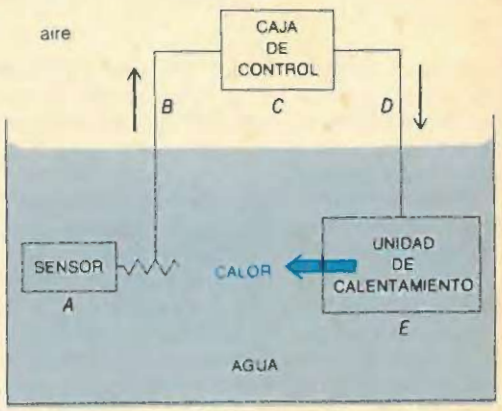


FIGURA 5-3
Componentes de un sistema de control para regular la temperatura de un baño de agua.

Analicemos primero un sistema de control no-biológico (Figura 5-3) diseñado para mantener la temperatura de un baño de agua a un nivel aproximado de 30°C a pesar de las fluctuaciones en la temperatura ambiente, de 25 a 10°C.

Dado que la temperatura del agua ha de ser siempre superior a la del ambiente, habrá en éste una pérdida continua del calor del agua. Más aún, mientras más baja sea la temperatura ambiente tanto mayor será la pérdida de calor. Según esto, el agua debe calentarse continuamente a fin de reparar la pérdida, y asimismo debe alterarse el grado de calentamiento cuandoquiera que cambie la temperatura ambiente. Tal ajuste de la entrada del calor a la pérdida del mismo, encaminado a lograr que la temperatura del agua permanezca aproximadamente a 30°C, constituye la tarea del sistema de control.

El primer componente del sistema, conocido como *sensor*, es el instrumento *A*, sensible a la temperatura. Genera una corriente eléctrica cuya magnitud es inversamente proporcional a la de la temperatura del agua; en otros términos, mientras más alta es la temperatura, tanto menor es el flujo de corriente. (Esta es siempre tan reducida que su magnitud no afecta de suyo a la temperatura del agua.) La corriente fluye a través del alambre *B* hacia el interior de la caja de control *C* construida de tal manera que la cantidad de corriente que fluye de la caja por el alambre *D* sea directamente proporcional a la que entra por el *B*. La corriente que sale de la caja va a

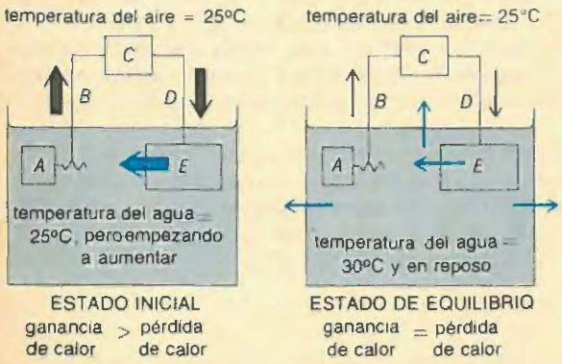


FIGURA 5-4
Efectos de llenar un baño con agua a la temperatura ambiente, permitiendo que el sistema funcione. Aparecen aquí el estado inicial, es decir, inmediatamente después de agregar el agua, y el estado alcanzado de equilibrio final. Nótense las diferencias en la salida del sensor y de la unidad de calentamiento, en los dos estados.

la unidad de calentamiento *E* que está dentro del baño de agua. Su actividad y, por lo tanto, la cantidad de calor que produce por unidad de tiempo es directamente proporcional a la intensidad de la señal que recibe, esto es, al flujo de corriente que hay en *D*.

Llenamos ahora el baño con agua de temperatura ambiente, cerramos los interruptores y dejamos que funcione el sistema (Figura 5-4). La corriente generada en el sensor *A* controla la salida de la unidad de calentamiento a través de la caja de control. A causa de la temperatura inicialmente baja del agua, es considerable la magnitud del flujo de corriente desde *A* y la unidad de calentamiento funciona a toda marcha. Dicha unidad calienta rápidamente el agua, pero al subir la temperatura del agua ocurren dos hechos opuestos: (*1*) Hay más pérdida de calor del baño en el ambiente, y (2) disminuye la señal procedente de *A*, lo cual se traduce en disminución de la entrada a la unidad de calentamiento, y por ende de la cantidad de calor que produce. El sistema finalmente se estabiliza a determinada temperatura del agua cuando la pérdida de calor en el ambiente llega a equivaler exactamente al calor que le entra de la unidad. En este punto se dice que el sistema se halla en un *estado estable*; la entrada se equilibra con la salida, y la temperatura permanece estable. Realmente, como aparece en la Figura 5-5, hay siempre cierta oscilación alrededor de la temperatura en estado estable por causa del tiempo que necesita la unidad de calentamiento para calentarse o para enfriarse.

La temperatura en estado estable la determinan en gran parte las características del sensor y de la caja de control *C*, puesto que tales componentes son los que determinan la salida de la unidad de calentamiento. Si hubiéramos escogido un sensor tan sensible al calor que a cualquier temperatura generara tan sólo la mitad de *A*, la entrada a la caja de control sería siempre inferior, la salida de dicha caja sería asimismo inferior, y la unidad de calentamiento estaría siempre generando menos calor. Por lo tanto, la temperatura en estado estable del baño sería inferior. De manera semejante, alterando la función de transformación, esto es la relación entre la corriente de entrada y la corriente de salida de la caja de control, alteramos la temperatura en estado estable finalmente alcanzada. En cualquier sistema de control, el estado estable real, por otro nombre, valor de referencia del sistema, depende de las características de los componentes individuales del sistema. Nuestros componentes fueron escogidos para alcanzar un valor de referencia de 30°C.

De máxima importancia es el hecho de que este tipo de sistema resiste cualesquiera cambios procedentes del valor de referencia. En nuestro ejemplo, el sistema de control impide automáticamente cualquier desviación significativa de la temperatura del agua respecto del estado estable que se haya fijado. Supóngase que, después de alcanzar el estado estable (30°C), se disminuye en forma repentina la temperatura ambiente (y se la mantiene baja) de tal manera que se incrementa la pérdida de calor en el ambiente por parte del agua. Esta pérdida desequilibra la pérdida y la ganancia de calor, y desciende la temperatura del agua. Pero la disminución en la temperatura del agua aumenta inmediatamente la corriente generada en *A*; por lo tanto fluye más corriente de la caja de control *C*, y la unidad de calentamiento incrementa su actividad, elevando así nuevamente la temperatura del agua a su valor original. Se alcanzará un nuevo estado estable cuando la pérdida de calor se iguale nuevamente con la ganancia del mismo, habiéndose aumentado ambos en una cantidad proporcional. ¿Cuál es en este punto la nueva temperatura en estado estable? Si el sistema es extremadamente sensible al cambio, la temperatura estará tan sólo muy ligeramente por debajo de lo que estaba antes de reducirse la temperatura ambiente *pero no puede ser exactamente la misma*. La compensación es incompleta porque el nuevo estado estable depende del mantenimiento de una producción de calor incrementada a fin de equilibrar el aumento en la pérdida de calor, y tal producción incrementada de calor se

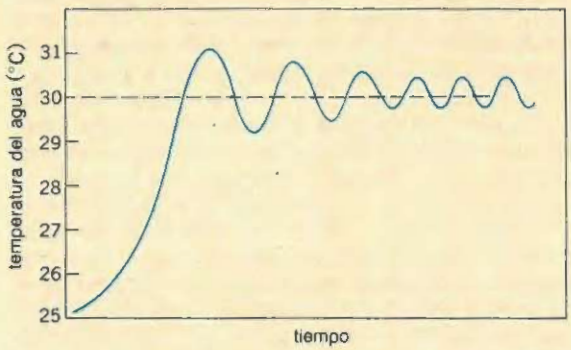


FIGURA 5-5
Cambio en la temperatura del agua durante el tiempo de funcionamiento del sistema de la Fig. 5-4.

debe al aumento en la señal procedente de *A*. La razón de que *A* genere más corriente la constituye la temperatura del agua ligeramente más baja. Si la temperatura en realidad volviera completamente a lo normal, la señal procedente de *A* volvería a lo normal, la producción de calor volvería a lo normal, y la temperatura del agua disminuiría inmediatamente, al hacerse de nuevo la pérdida de calor superior a la ganancia del mismo (recuérdese que la temperatura ambiente se mantiene más baja que la normal). Así pues, los sistemas de control de este tipo no pueden absolutamente impedir que ocurran cambios en la variable física o química que se está regulando, pero ciertamente mantienen tales cambios dentro de límites muy estrechos, según la sensibilidad del sistema.

Podemos ahora resumir las características básicas de un sistema de control, en términos generales. Debe haber un componente sensible a la variable que es objeto de regulación, el cual cambie su salida al cambiar la variable. Debe haber un flujo continuo de información desde este sensor hasta una caja de control integradora, de la cual a su vez fluya la denominada señal de mando a un aparato que responda a dicha señal alterando su ritmo de salida (calor, en nuestro ejemplo).

Queda todavía un concepto que describimos pero no denominamos: la *retroalimentación*. Los últimos efectos del cambio en la salida por parte del sistema deben hacérsele conocer en alguna forma al sensor que inició la secuencia de hechos. Nuestro ejemplo tal vez podría ilustrar la forma más común de retroalimentación: cuando se reduce la temperatura del agua, el sensor *A* detecta este cambio y envía nuevamente la información a la caja de control que, a su vez, indica a la unidad de calentamiento que incremente su salida; el sensor *A* es "informado" de este cambio producido en la salida, por la elevación resultante en la temperatura del agua; según esto, se altera nuevamente su generación de corriente que, a su vez, origina una alteración en la entrada a la caja de control y por ende a la unidad de calentamiento. La temperatura del agua actúa como vínculo continuo entre el sensor y la unidad de calentamiento (sin retroalimentación la señal del sensor carecería de relación con la salida de la unidad de calentamiento, y el sistema sería incapaz de mantener la constancia). Este tipo de retroalimentación, en el cual un aumento en la salida del sistema origina una disminución en la entrada, se denomina *retroalimentación negativa*. Conduce claramente a la estabilidad de un sistema y es crucial para la operación eficiente de los mecanismos homeostáticos.

Nótese que una característica principal de los sistemas de control de retroalimentación negativa es la de que ellos *restauran* la variable regulada hacia lo normal después de su desplazamiento inicial, pero éste no lo pueden *prevenir*. Supóngase, sin embargo, que agreguemos otro elemento a nuestro sistema de control de temperatura de la Figura 5-4, a saber, un termosensor colocado *fuera* del baño de agua, el cual pueda detectar los cambios de la temperatura ambiente. Ahora bien, cuando disminuye la temperatura ambiente, como en nuestro ejemplo, esta información se transmite inmediatamente a la caja de control, la cual hace que la unidad de calentamiento aumente su salida. De esta manera puede suministrarse al baño de agua el calor adicional antes que empiece a decaer la temperatura del agua. Así pues la utilización del sensor externo le permite al sistema *anticiparse* a una caída brusca en la temperatura del agua y empezar a obrar a fin de contrarrestar el cambio antes que éste ocurra. Esto proporciona información de prealimentación, la cual tiene el efecto neto de reducir a un mínimo las fluctuaciones en el nivel del parámetro que se regula. Veremos que el cuerpo frecuentemente hace uso del control de prealimentación conjuntamente con sistemas de retroalimentación negativa.

Hay, sin embargo, otro tipo de retroalimentación llamado *retroalimentación positiva* en que una perturbación inicial en un sistema desencadena una serie de eventos que aumentan aún más el trastorno. Generalmente tales ciclos ocurren en forma explosiva; conducen generalmente a la inestabilidad y son realmente escasos. Ocurren sin embargo en el cuerpo varias relaciones importantes de retroalimentación positiva, siendo un ejemplo de ellas la coagulación de la sangre.

Componentes de los sistemas vivos de control

El arco reflejo

Los sistemas homeostáticos de control de los organismos vivos presentan virtualmente las mismas características de los que acabamos de describir, pero parte de la terminología es diferente. Los componentes aparecen en la Figura 5-6 y son completamente análogos a los de la Figura 5-3.

FIGURA 5-6

Componentes generales de un sistema de control biológico, el arco reflejo. La respuesta del sistema tiene el efecto de contrarrestar o eliminar el estímulo original. Este fenómeno de retroalimentación negativa se destaca con el signo menos en la curva de retroalimentación.

Un *estímulo* se define como una variación detectable en el ambiente, tal como un cambio en la temperatura, en la concentración de potasio, en la presión, etc. Un *receptor* es el componente que recibe el estímulo, esto es, detecta los cambios ambientales (es idéntico al sensor de la sección anterior). El estímulo actúa en el receptor a efectos de alterar la señal emitida por éste, y dicha señal es la información reenviada a la caja de control, o *centro integrador*. La vía entre el receptor y el centro integrador se denomina *vía aferente*.

El centro integrador recibe generalmente la entrada de muchos receptores, algunos de los cuales pueden estar respondiendo a tipos completamente diferentes de estímulos. En esta forma, la salida del centro integrador refleja el efecto neto de la entrada aferente total, esto es, representa una integración de segmentos numerosos y frecuentemente conflictivos de información.

La salida del centro integrador es luego enviada al último componente del sistema, mecanismo cuyo cambio de actividad constituye la respuesta general del sistema. Este componente, conocido como *efector*, es análogo a la unidad de calentamiento de nuestro ejemplo anterior. La información que va del centro integrador al efector es como una orden impartida a éste para que cambie su actividad. La vía que recorre tal información se denomina *vía eferente*.

Como resultado de la respuesta del efector, el estímulo original (cambio ambiental) que desencadenó esta secuencia

total de eventos puede ser contrarrestado (al menos en parte), exactamente como el aumento en la producción de calor por parte de la unidad de calentamiento, hacía, en el ejemplo mencionado, que la temperatura rebajada del agua volviera a su punto normal. Al disminuirse el estímulo por la respuesta del efector, se reduce la actividad del receptor de tal manera que el flujo de información del receptor al centro integrador vuelve al nivel original, y a su vez, la actividad del efector es devuelta a su ritmo anterior. La reducción del estímulo por la respuesta del efector constituye la *retroalimentación negativa*.

La mayoría de los sistemas biológicos de control pertenecen a la categoría general de las secuencias de estímulo-respuesta, conocidas como reflejos. Un *reflejo* es la secuencia de eventos provocados por un estímulo, aunque puede darse que seamos conscientes tan sólo del evento final de la secuencia, *respuesta refleja* (apartar la mano de una estufa caliente, por ejemplo). El reflejo total, incluyendo la respuesta, ocurre a menudo sin conciencia alguna de parte de la persona. La vía mediadora del reflejo se denomina *arco reflejo*, y sus componentes son, de acuerdo a la descripción anterior:

1 Receptor
2 Vía aferente
3 Centro integrador
4 Vía eferente
5 Efector

A veces se restringe el término reflejo a situaciones en que los primeros cuatro componentes constituyen todos partes del sistema nervioso. Sin embargo, la información aferente y eferente puede ser transportada por las vías nerviosas u hormonales. De todos modos, dos componentes diferentes deben servir de vías aferente y eferente; así pues, la entrada al centro integrador o la salida de éste, pueden ambas ser nerviosas, pero deben ser dos fibras nerviosas diferentes. Naturalmente pueden ser también ambas hormonales, o una nerviosa y la otra hormonal. Según la naturaleza específica del reflejo, el centro integrador puede hallarse ya en el sistema nervioso, ya en una glándula endocrina.

Debemos finalmente identificar los efectores, o sean, las células cuyas salidas constituyen las últimas respuestas de los reflejos. Realmente la mayoría de las células del cuerpo actúan como efectores en cuanto su actividad está sujeta al control por parte de los nervios o de las hormonas. Hay sin embargo dos tejidos especializados, el músculo y la glándula, que comprenden los efectores principales de los sistemas biológicos de control. Las células musculares están especializadas para la generación de fuerza y movimiento. Las glándulas constan de células epiteliales especializadas para la función de la *secreción*, proceso general que comúnmente comprende (*1*) captación selectiva de sustancias por parte de la célula glandular, (*2*) modificación química de estas sustancias en la célula, y (*3*) liberación selectiva de los productos terminados como secreción de la glándula.

Resumiendo, la mayoría de los sistemas biológicos de control funcionan para mantener relativamente constante un parámetro físico o químico del cuerpo. Cualquiera de tales sistemas puede analizarse respondiendo una serie de preguntas: (*1*) ¿Cuál es el parámetro (glucosa de la sangre, temperatura corporal, presión sanguínea, etc.) que se mantiene constante frente a las condiciones cambiantes? (*2*) ¿Dónde se encuentran los receptores que detectan los cambios en el estado de este parámetro? (*3*) ¿Dónde está el centro integrador al cual estos receptores envían información y del cual ésta es enviada hacia los efectores, y cuál es la naturaleza de estas vías aferentes y eferentes? (*4*) ¿Qué son los efectores y en qué forma alteran ellos sus actividades a fin de restablecer el parámetro regulado a su punto normal (esto es, al valor de referencia del sistema)?

Algunos problemas de semántica Hay problemas que surgen cuando se intenta clasificar los componentes de algunos arcos reflejos complejos según los cinco términos enumerados anteriormente. Por ejemplo, en el arco reflejo de la Figura 5-7,

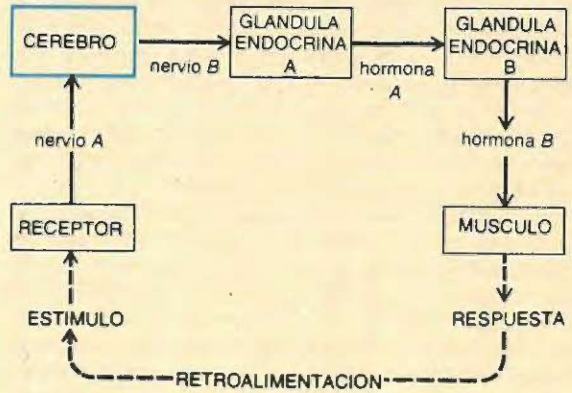


FIGURA 5-7
Arco reflejo complejo, compuesto de múltiples hormonas y fibras nerviosas.

el estímulo, receptor, y efector final (músculo) están completamente claros, como lo está la designación del primer nervio (*A*) de la cadena y la última hormona (*B*) como vías aferente y eferente. Pero, ¿qué decir acerca del cerebro, el nervio *B*, la hormona *A*, y las dos glándulas endocrinas? Aquí se trata en realidad de una cadena de arcos reflejos pequeños, todos los cuales están al servicio del arco reflejo general. La glándula endocrina *A* puede pues considerarse como efector cuya respuesta es la secreción de la hormona *A*, o se lo puede considerar como centro integrador; en este último caso, el nervio *B* llega a ser su entrada aferente, y la hormona *A* su salida eferente. Es inútil asignar términos rígidos a los componentes internos de cadenas reflejas tan complejas. Es mucho más importante que el lector aprecie la secuencia de los eventos y no, que se moleste por sus nombres.

Otro problema consiste en que algunos arcos reflejos carecen de la vía aferente usual. Esto puede parecer enigmático pero el siguiente ejemplo puede ser de alguna ayuda (Figura 5-8). La hormona paratiroidea es una hormona secretada por las glándulas paratiroides que actúa en el hueso haciendo que éste aumente la liberación de calcio en la sangre. Cuando por cualquier razón disminuye la concentración de calcio en la sangre, se secreta en ésta una cantidad mayor

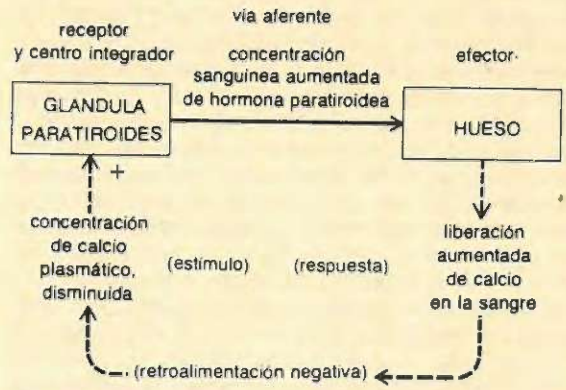


FIGURA 5-8
Reflejo homeostático, mediante el cual se controla la concentración de calcio plasmático. Nótese la ausencia de una vía aferente.

de hormona paratiroidea; llevada por la sangre, ésta llega a los huesos de todo el cuerpo y los induce a liberar una mayor cantidad de calcio en la sangre. En este reflejo es claro que dicha hormona llevada por la sangre actúa como vía eferente, y el hueso es el efector. Pero no hemos hecho mención aún de los receptores o vía aferente comprometida. En realidad, las células de la glándula paratiroides son en sí mismas sensibles a la concentración de calcio en la sangre que las abastece; de esta manera, las mismas células que producen la hormona actúan como receptores respecto de este reflejo. Dicho en forma clara, en tal situación no hay arco aferente alguno dado que los receptores y el centro integrador (esto es, las células que producen hormonas) son una misma cosa.

Debemos finalmente llamar la atención acerca de un problema sobre el cual volveremos en varios capítulos posteriores. En el más estricto sentido de la palabra, un reflejo es una respuesta involuntaria, impremeditada, no-aprendida, a un estímulo; la vía por la cual ocurre esta cadena de eventos está "incorporada" a todos los miembros de una especie. Ejemplos de tales reflejos básicos serían el de apartar la mano de una estufa caliente y el de cerrar los ojos cuando un objeto se aproxima rápidamente a la cara. Sin embargo, hay también muchas respuestas que se presentan como automáticas y estereotipadas, pero que realmente son el resultado de la práctica y el aprendizaje. Por ejemplo, un conductor experimentado realiza muchos actos complicados en el manejo de su carro; para él estos movimientos son, en gran parte automáticos, estereotipados, e impremeditados pero ellos se dan únicamente porque para aprenderlos se utilizó gran cantidad de esfuerzos conscientes. A tales actos nos referiremos con el término de *aprendidos* o *adquiridos*. En general, la mayoría de los reflejos están sujetos a la alteración mediante el aprendizaje, sin que importe la medida en que puedan parecer básicos; esto es, no hay a menudo una clara distinción entre un reflejo básico y otro que comprenda un componente aprendido.

Respuestas homeostáticas locales

Además de los reflejos, hay otro grupo de respuestas biológicas que tiene gran importancia para la homeostasis. Las denominaremos *respuestas locales*. Las respuestas locales se inician con un cambio en el ambiente externo o interno, esto es, un estímulo que actúa en las células de la cercanía inmediata del estímulo induciendo una alteración de la actividad celular con el efecto neto de contrarrestar el estímulo. Por lo tanto, una respuesta local es, lo mismo que un reflejo, una secuencia de eventos que va desde el estímulo hasta la respuesta, pero a diferencia de un reflejo, el total de la secuencia ocurre solamente en la región del estímulo, sin que haya hormonas o nervios comprometidos.

La naturaleza e importancia de las respuestas locales puede aclararse con ayuda de dos ejemplos: (*1*) la lesión hecha a un área de la piel hace que las células liberen ciertas sustancias químicas en el área lesionada, las cuales ayudan a la defensa local contra lesiones posteriores; (*2*) un músculo en ejercicio libera sustancias químicas en el líquido extracelular, las cuales actúan en forma local para dilatar los vasos sanguíneos del área, permitiendo así la afluencia requerida de sangre adicional al músculo. La gran importancia de tales respuestas locales consiste en que ellas suministran a las áreas individuales del cuerpo los mecanismos de autorregulación local.

Mediadores químicos

Debe estar claro que la condición *sine qua non* de los reflejos es la capacidad de las células para comunicarse entre sí, esto es, para alterar una célula la actividad de otra. Cuando una hormona está comprometida en un reflejo, es claro que la comunicación entre las células, esto es, entre la célula y el efector de una glándula endocrina, se realiza mediante un agente químico, la hormona (prestando naturalmente la sangre el servicio de la entrega). Lo que no se ha dicho, sin embargo, es que virtualmente todas las fibras nerviosas del cuerpo se comunican también entre sí o con los efectores por medio de agentes químicos o mediadores. Así pues, una neurona altera la actividad de la neurona siguiente de una cadena de reflejos, liberando de su terminación una sustancia; este *transmisor químico* se difunde a través del espacio estrechísimo que separa las dos neuronas y opera sobre la segunda alterando su actividad. De manera similar, los transmisores químicos liberados de las terminaciones de las neuronas que van a los efectores constituyen la señal inmediata, o entrada, a las células efectoras.

La fisiología detallada de estos transmisores químicos y de la comunicación de neurona a neurona o de neurona a efector, se describirá en los Capítulos 6 y 8. Los mencionamos aquí para destacar que los mediadores químicos, sea que los secreten las células de las glándulas endocrinas o los liberen las terminaciones neurónicas, constituyen los últimos mensajes mediante los cuales una célula le indica a otra que altere su actividad. Esto es cierto no sólo respecto de los reflejos sino también de las respuestas locales, como lo ilustran los ejemplos.

En capítulos posteriores describiremos los papeles de un número considerable de transmisores químicos, pero hay un aspecto de su fisiología que es sobremanera sorprendente (y causa confusión), a saber, el hecho de que la misma sustancia química puede hacer de transmisor en muchos sitios diferentes, con gran variedad de efectos. Por ejemplo, la *acetilcolina* es uno de los transmisores para la comunicación entre las neuronas, y entre éstas y el músculo esquelético, el músculo cardíaco, las células glandulares, y los músculos lisos. La *epinefrina* y *norepinefrina* tienen también un amplio espectro de funciones. A las tres mencionadas se dedicó la mayor parte del estudio en el pasado, pero hay otras (la *dopamina*, *histamina*, *serotonina*, etc.) que tratan de colocarse a su nivel. Un conjunto enteramente nuevo de sustancias ha logrado en los últimos años franca notoriedad–la familia de los ácidos grasos denominados *prostaglandinas*. Se los descubrió inicialmente en el semen pero actualmente se sabe que se encuentran en la mayoría de los tejidos. Están todavía por establecerse sus papeles fisiológicos precisos, pero puede darse que estén comprometidos en la función del músculo liso, nervios, hígado, tejido adiposo, circulación, y órganos de reproducción. Expondremos tales posibilidades en capítulos posteriores, cuando sea del caso.

Sitios receptores

Los mecanismos mediante los cuales los mediadores químicos actúan para alterar la actividad celular constituyen uno de los campos más intensamente estudiados de la fisiología actual. El pensamiento se centra hoy en el concepto de los *sitios receptores de la membrana*.[1] Se cree que el primer paso en la acción de la mayoría, si no de la totalidad, de los mediadores químicos es el de su combinación con ciertas moléculas específicas, esto es, con los sitios receptores, den-

[1] En lugar de este término se utiliza a menudo en la literatura científica el abreviado, receptor, uso que desafortunadamente puede causar confusión porque los sitios receptores difieren totalmente de los receptores aferentes, ya descritos. El lector debe distinguir cuidadosamente entre uno y otro término.

tro de la estructura de la membrana celular. Esta combinación del mediador químico y el componente de la membrana altera en cierta forma la estructura de ésta. En algunos casos conduce a ciertos cambios en la permeabilidad de la membrana y en la tasa de transporte de determinada sustancia a través de la membrana; en general se desconocen, sin embargo, los mecanismos exactos mediante los cuales esta combinación induce una alteración en la actividad de la célula, esto es, provoca una respuesta.

Una característica sobremanera importante de la mediación química, inteligible en términos de sitios receptores de la membrana, es la *especificidad*. Un mediador químico –hormona, transmisor nervioso, o agente químico liberado en forma local– influye tan sólo en ciertas células y no en otras, aunque hay variación considerable en los grados de especificidad manifestada por los diferentes mediadores. La explicación más probable es la de que las membranas de los diferentes tipos celulares son todas diferentes; según esto, únicamente ciertos tipos celulares y frecuentemente apenas uno, poseen el sitio receptor de la membrana que precisamente se requiere para la combinación con determinado mediador químico.

A la inversa, las diferentes estructuras moleculares de los mediadores explican la razón de que tan sólo ciertos mediadores, y no otros, puedan influir en cualquier tipo de célula.

El concepto de equilibrio y la homeostasis química

Uno de los aspectos más importantes en la fisiología de los sistemas de control es el del equilibrio. El ejemplo mencionado del baño de agua constituye en realidad un estudio de equilibrio de calor dentro del baño de agua, es decir: el sistema de control funcionaba para mantener el equilibrio exacto entre las tasas de adición y pérdida de calor. Casi todos los sistemas homeostáticos del cuerpo pueden estudiarse en términos de equilibrio; algunos regulan el equilibrio de un parámetro físico (calor, presión, flujo, etc.), pero la mayoría se relacionan con el equilibrio de un componente químico del cuerpo. Esta sección va encaminada a suministrar una base de principios generales sobre los cuales pueda estructurarse el estudio de cualquier sustancia química específica.

La Figura 5-9 es un esquema generalizado de las posibles vías comprometidas en el equilibrio de una sustancia química. El *remanso* (*pool*) ocupa una posición central en el cuadro del equilibrio; es la cantidad de determinada sustancia con que cuenta fácilmente el cuerpo, y es frecuentemente idéntica a la cantidad que se halla en el líquido extracelular. A manera de "comisionista", el remanso recibe de todas las demás vías y a todas ellas aporta.

Las vías del lado izquierdo de la figura son fuentes de *ganancia neta* para el cuerpo. Una sustancia puede ser ingerida y luego absorbida del tracto gastrointestinal (GI). Es importante advertir que no todo lo que se ingiere puede ser absorbido; una cosa puede no llegar a ser absorbida, o puede ser consumida por las bacterias que se encuentran en el intestino. Los pulmones le proporcionan al cuerpo otro sitio de entrada para los gases (O_2) y sustancias químicas que viajan con el aire. Finalmente, la sustancia puede ser sintetizada por las células dentro del cuerpo mismo. (En el tracto GI las bacterias pueden también sintetizar nutrientes que el cuerpo puede utilizar.)

Las vías del lado derecho de la figura son fuentes de *pérdida neta* por parte del cuerpo. Una sustancia puede excretarse en la orina, materias fecales, aire expelido, flujo menstrual, como también a través de la superficie del cuerpo (piel, pelo, uñas, sudor, lágrimas, etc.). La sustancia puede catabolizarse o transformarse dentro del cuerpo en alguna otra sustancia química; este hecho –opuesto a la síntesis– representa pérdida neta de la sustancia.

La parte central de la figura ilustra la *distribución* de la sustancia dentro del cuerpo. Del remanso de fácil disponibilidad pueden tomarla los depósitos de almacenamiento; y a la inversa, el material puede abandonar los depósitos de almacenamiento para entrar nuevamente al remanso. Finalmente, la sustancia química puede ser incorporada a alguna otra estructura molecular (los ácidos grasos a las membranas, el yodo a la tiroxina, etc.). Este proceso es reversible en cuanto la sustancia es nuevamente liberada cuando quiera que se degrada la molécula más compleja. Por tal razón difiere esta vía del catabolismo o transformación mediante la cual la sustancia se pierde en forma irrecuperable. Dicha vía se distingue asimismo del almacenamiento en cuanto éste no tiene función distinta de la de depósito, mientras la incorporación de la sustancia a otras moléculas se realiza para cumplir una función activa de la sustancia (por ejemplo, la función del yodo en el cuerpo es la de suministrar un componente esencial para la molécula de la tiroxina).

Debe reconocerse naturalmente que no todas las vías de este esquema generalizado son aplicables a todas las sustancias; el cuerpo no puede, por ejemplo, catabolizar o sintetizar los electrolitos minerales.

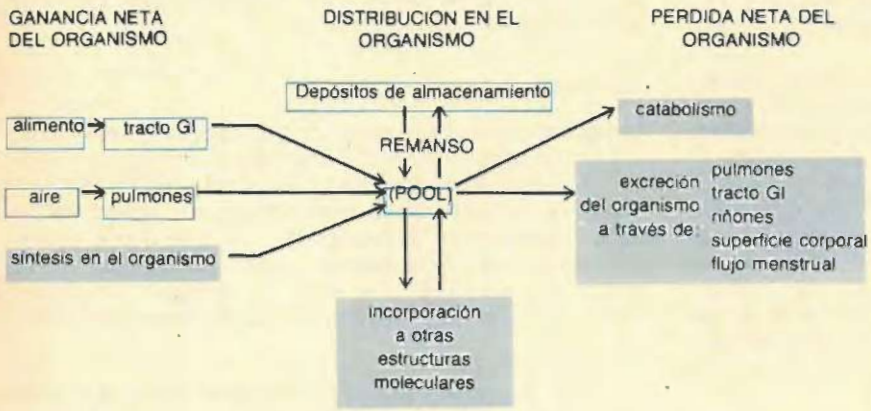


FIGURA 5-9

Diagrama de equilibrio de una sustancia química.

La orientación de la figura ilustra dos generalizaciones importantes relacionadas con el concepto de equilibrio: (*1*) el equilibrio corporal total depende de las tasas de ganancia y pérdida netas totales del cuerpo; (2) la concentración del remanso depende no sólo de las pérdidas y ganancias corporales totales sino también de los intercambios de la sustancia dentro del cuerpo.

Debe ser claro que en relación con el equilibrio corporal total, son posibles tres estados: (*1*) la pérdida excede a la ganancia, disminuye la cantidad total de la sustancia en el cuerpo, y se dice que la persona está en *equilibrio negativo*; (2) la ganancia excede a la pérdida, se incrementa la cantidad total de la sustancia en el cuerpo, y se dice que la persona está en *equilibrio positivo*; la ganancia iguala a la pérdida, y el equilibrio es estable. La fisiología se ocupa en gran parte, de los mecanismos homeostáticos que buscan la igualdad entre la ganancia y la pérdida para alcanzar un equilibrio estable. La dimensión del remanso tiende también a mantenerse relativamente constante como resultado de estos mecanismos homeostáticos, y asimismo de los que operan sobre las vías para el intercambio interno. Evidentemente un equilibrio estable puede transtornarse por la alteración del tamaño de cualquier vía del esquema, por ejemplo, a causa de un aumento de sudor puede ocurrir un acentuado equilibrio negativo del agua. Y a la inversa, el equilibrio estable puede ser restaurado por el control homeostático de las vías. Por esto, gran parte de la investigación se ha ocupado de determinar para cada sustancia las vías claves controladas en forma homeostática, los mecanismos específicos comprometidos, y los límites de entrada y salida, más allá de los cuales no puede lograrse el equilibrio.

Nutrimientos esenciales: un ejemplo

Hay muchas sustancias que se necesitan para el funcionamiento normal u óptimo del cuerpo, las cuales empero son sintetizadas por éste aunque con ellas no haya de alcanzar el equilibrio en absoluto, o las cantidades resulten inadecuadas para tal efecto. Se denominan *nutrimientos esenciales*. Por ser todos ellos excretados o catabolizados a cierta tasa finita, la dieta debe suministrar un renovado abastecimiento continuo. En número aproximado de 50, ellos son el agua, 8 aminoácidos, varios ácidos grasos no-saturados, más o menos 20 vitaminas, y un número similar de minerales inorgánicos.

Debe destacarse nuevamente que el término nutriente esencial se reserva para las sustancias que cumplen *dos* criterios: deben ser esenciales para la salud, y además deben ser sintetizadas por el cuerpo en cantidades adecuadas. Por lo tanto, la glucosa, aunque "esencial" para el metabolismo normal, no está clasificada como nutriente esencial porque el cuerpo normalmente puede sintetizar la cantidad que necesite.

La fisiología de cada nutrimiento esencial puede estudiarse en los términos del esquema de la Figura 5-9, esto es, analizando cada vía relacionada con ese nutriente. Es considerable la variación en la importancia relativa de las vías respecto de la regulación homeostática de los diversos nutrimientos. Por esto veremos en el Capítulo 11 que la ingestión y la excreción de la orina son las principales variables controladas respecto del agua. Por el contrario, el control del equilibrio del hierro, según aparece en el Capítulo 10, depende en gran parte de la absorción de hierro por parte del tracto gastrointestinal. El equilibrio de los aminoácidos esenciales se logra asimismo de otra manera diferente; la tasa del catabolismo de estos aminoácidos (específicamente la pérdida del grupo NH_2 de los aminoácidos) se reduce al presentarse deficiencia de aminoácidos (y se incrementa al haber exceso).

La razón de hacer tanto hincapié en las vías cuyo control se realiza en forma homeostática es la de que la alteración del flujo de nutrientes a lo largo de estas vías constituye el mecanismo mediante el cual se logra el equilibrio cuando quiera que ocrurra un cambio primario en cualquiera de las otras vías. Por ejemplo, el equilibrio del hierro puede transtornarse por un cambio primario en la ingestión o en la excreción; en uno y otro caso, puede restablecerse el equilibrio mediante un cambio compensatorio en la tasa de absorción.

El evento clave en el desencadenamiento de la respuesta homeostática lo constituye un cambio en el contenido corporal del nutriente, el cual se manifiesta a menudo como un cambio ocurrido en el contenido del remanso, esto es, en el ambiente interno. Por esto es importante darse cuenta de que nada en el cuerpo se mantiene *absolutamente* constante; continuamente están ocurriendo desviaciones relativamente pequeñas respecto de lo normal, las cuales constituyen las señales para los sistemas de control que operan luego para limitar los alcances de la desviación.

Observemos más de cerca el espectro de las condiciones que posiblemente se presentan al alterar nosotros la ingestión primaria de un nutrimiento esencial, suponiendo que todas las demás vías están funcionando normalmente. Con una ingestión de cero es imposible el equilibrio puesto que no pueden reducirse a cero la excreción o el catabolismo, o ambos; según esto, persiste el equilibrio negativo al menguarse progresivamente los depósitos del nutrimiento. En esta forma, la mínima tasa combinada de excreción y catabolismo fija el límite bajo al logro del equilibrio. En el otro extremo del espectro, la máxima tasa combinada de excreción y catabolismo fija el límite superior al logro del equilibrio, esto es, la ingestión máxima de nutrimientos compatible con el equilibrio. Si la ingestión es mayor, los depósitos del cuerpo se incrementarán en forma continua, con peligro de efectos tóxicos. Esto ocurre con algunas de las vitaminas solubles en las grasas (A, D, y K) y constituye asimismo un problema respecto de otros nutrimientos.

Entre los dos extremos existe obviamente un rango de ingestiones en que puede mantenerse el equilibrio sin claras manifestaciones de deficiencia ni toxicidad. La amplitud de este rango depende de la medida en que pueden alterarse las tasas de excreción o catabolismo. (Por ejemplo, el equilibrio del sodio puede alcanzarse fácilmente con dosis diarias de 0,3 a 25 g.) Debe destacarse nuevamente que a pesar del hecho de ser estable el equilibrio con todas las ingestiones de este rango, hay diferencias pequeñas en el contenido del cuerpo, y en el tamaño del remanso a través del rango, puesto que tales diferencias se necesitan para impulsar los sistemas homeostáticos de control.

La meta final de la nutrición es la de determinar la ingestión *óptima* dentro de este rango, respecto de cada nutrimiento. La pregunta crítica puede formularse como sigue: ¿produce la ingestión de un nutrimiento, en cantidad superior a la mínima, mayor salud, crecimiento, inteligencia, etc., es decir, hay una cantidad de nutrimiento que sea *óptima* para la salud y no tan sólo adecuada para evitar la enfermedad? Pero detrás de ésta, surge otra pregunta: ¿óptima para qué? Por ejemplo, la mayoría de los norteamericanos ingiere grandes cantidades de proteína (la cual suministra aminoácidos esenciales), y esto ha contribuido, casi con certeza, al aumento de estatura. En animales experimentales se ha descubierto que la dosis proteicas óptimas para el máximo crecimiento corporal propician el desarrollo de diversos tipos de cáncer y arteriosclerosis. En forma más precisa, la pregunta "¿óptima para qué?" no puede responderse sin un "qué" claramente definible y sin una consideración cuidadosa de muchos factores, incluyendo las influencias ambientales y el estilo de vida.

Ritmos biológicos

Una característica sorprendente de muchas funciones corporales son los cambios rítmicos que ellas manifiestan. La temperatura corporal, por ejemplo, fluctúa considerablemente durante un período normal de 24 horas, como sucede con las concentraciones de muchas hormonas. Tales ritmos diarios se denominan circadianos (literalmente, alrededor del día). Con máxima probabilidad, se originan en los cambios operados en los valores de referencia de los sistemas de control que los regulan, pero en general, no estamos seguros respecto de lo que a sus mecanismos precisos o importancia se refiere. Sabemos ciertamente que la vida moderna, con su ritmo precipitado, cambios acelerados, y creación de ambientes artificiales, puede alterarlos con resultados por ahora desconocidos. Muchos de los ritmos del cuerpo son de mucho más de 24 horas. De los ciclos mayores, el menstrual es el mejor conocido, pero bien puede haber otros de períodos aún mayores.

Punto central en este campo es el del problema de los "relojes biológicos" del cuerpo que fijan los ritmos. Esta inquietud ha sido objeto de particular atención por parte de los fisiólogos de la reproducción, pero se la reconoce actualmente como área crítica de la biología del crecimiento, envejecimiento, y muchos otros campos propios de la fisiología humana.

SECCION A POTENCIALES DE LA MEMBRANA

Principios básicos de electricidad

Las propiedades eléctricas y químicas de una célula en reposo
Potenciales de difusión/*Potenciales de equilibrio*/*El potencial de la membrana celular en reposo*/*La bomba de sodio y potasio*/*Resumen*

Potenciales de acción
Bases iónicas del potencial de acción/Mecanismos del cambio de permeabilidad/Umbral/Períodos refractarios/Propagación del potencial de acción/*Dirección de la propagación del potencial de acción*/*Velocidad de propagación del potencial de acción*

SECCION B ACTIVIDADES FISIOLOGICAS DE LAS NEURONAS

Anatomía funcional de las neuronas

Receptores
Activación del receptor: el potencial generador/Amplitud del potencial generador/*Intensidad y velocidad de la aplicación del estímulo*/*Suma de potenciales generadores*/*Adaptación*/*Resumen*/Codificación de la intensidad

Sinapsis
Anatomía funcional/*Sinapsis excitatoria*/*Sinapsis inhibitoria*/Activación de la célula postsináptica/Transmisores químicos/Inhibición presináptica

Patrones de actividad nerviosa

Comunicación neuroefectora
El reflejo de flexión/La deglución/Movimientos respiratorios

SECCION C DIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

Sistema nervioso periférico: división aferente

Sistema nervioso periférico: división eferente
Sistema nervioso somático/Sistema nervioso autónomo

Sistema nervioso central
Médula/Cerebro/*Irrigación sanguínea, el fenómeno de la barrera hematoencefálica y el líquido cefalorraquídeo*

6

Mecanismos de control nervioso

Uno de los logros más importantes de la evolución biológica lo constituye el desarrollo del sistema nervioso humano. Está formado por el cerebro y la médula espinal, como también por una gran cantidad de vías nerviosas que pasan entre estas dos estructuras y los músculos, glándulas, y receptores que inervan.

En los Capítulos 16 y 18 consideraremos algunos aspectos específicos de la actividad nerviosa, relacionados con los sentidos específicos (vista, oído, etc.), la coordinación de la actividad muscular en la postura y el movimiento, y la relación entre la actividad cerebral y la conciencia, memoria, emociones, etc. En este capítulo nos ocuparemos de los componentes básicos, comunes a todos los mecanismos nerviosos. Revisaremos los principios de electricidad, y describiremos la señal eléctrica (*potencial de acción*), generada en células nerviosas y propagada a través de ellas, la anatomía funcional de las células nerviosas individuales (*neuronas*), los procesos por medio de los cuales se inician normalmente los potenciales de acción, el paso de la información de una neurona a otra, y algunos patrones básicos de interacción nerviosa. Finalmente, presentaremos la organización básica y las principales divisiones del sistema nervioso.

SECCION A
POTENCIALES DE LA MEMBRANA

Principios básicos de electricidad

Todas las reacciones químicas son básicamente eléctricas

por naturaleza, ya que implican intercambio o posesión en común de electrones negativamente cargados, entre átomos, para formar iones o enlaces. La mayoría de las reacciones químicas originan moléculas neutrales que contienen números iguales de electrones y protones, pero en algunos casos se forman iones que poseen una carga eléctrica específica, por ejemplo, los grupos ionizados en las moléculas orgánicas, tales como el grupo negativo carboxilo $RCOO^-$ y el grupo positivo amino RNH_3^+, o los iones inorgánicos, tales como el sodio, el potasio, y el cloruro (Na^+, K^+, y CL^-). A excepción del agua, los principales componentes químicos del líquido extracelular son los iones sodio y cloruro, mientras el líquido intracelular contiene altas concentraciones de iones potasio y moléculas orgánicas que poseen grupos ionizados particularmente proteínas y compuestos de fosfato, RPO_4^{2-}. Dado que el ambiente de la célula contiene muchas partículas cargadas, no sorprende demasiado descubrir que los fenómenos eléctricos originados en la interacción de tales partículas cargadas desempeñen un papel importante en la función celular.

Según las leyes de la física, todos los fenómenos físicos y químicos pueden describirse utilizando solamente cinco unidades fundamentales de medida, longitud, tiempo, masa, temperatura y carga eléctrica. Cada una de dichas unidades es independiente en el sentido de que ninguna puede definirse como combinación de las demás. Por ejemplo, la velocidad no es una unidad fundamental puesto que se la puede definir en términos de una longitud que se desplaza en determinado período de tiempo. La fuerza no es una unidad fundamental dado que se la define, según la ley de Newton, como $F = ma$, fuerza igual a masa por aceleración, y así, se la define en términos de masa, longitud y tiempo. Por el contrario, la carga eléctrica es una unidad fundamental de medida, y no se la puede definir en términos de longitud, tiempo, masa o temperatura.

Cuando se utilizan nombres para denominar partes de un evento complejo, la escogencia es a menudo completamente arbitraria. Por ejemplo, un hombre que camina en línea recta desde el punto *A* hasta el punto *B* se desplaza en una dirección específica determinada por la localización de los puntos *A* y *B*. ¿Qué sucede si camina desde el punto *B* hasta el *A*? Obviamente debe recorrer la misma distancia, pero en dirección opuesta. Los dos eventos, caminar de *A* a *B* y de *B* a *A*, son idénticos a excepción de la dirección. Para describir tales eventos se debe tener la capacidad de distinguir entre las dos direcciones. El movimiento de *A* a *B* puede denominarse de avance, y el de *B* a *A* de retroceso, o positivo el primero y negativo el segundo. La escogencia de denominaciones para describir direcciones, es arbitraria. En la descripción de fenómenos eléctricos, se necesitan denominaciones para ciertos eventos simétricos. La escogencia inicial del nombre es arbitraria, pero una vez escogido se lo debe utilizar en forma consistente en toda la exposición.

En el universo existen dos tipos de carga eléctrica; se comportan en forma simétrica; la manera de denominarlos es arbitraria. Si tomamos cuatro bolas pequeñas de corcho suspendidas con hilos de seda y a dos de ellas denominadas *A* les aplicamos un tipo de carga eléctrica, y a las otras dos denominadas *B* el otro tipo de carga, podemos observar algunas de las propiedades fundamentales de la carga eléctrica. Cuando se acercan entre sí, las dos bolas denominadas *A* se repelen; lo mismo sucede cuando las bolas denominadas *B* se aproximan la una a la otra (Figura 6-1). Esto ilustra uno de los principios fundamentales de la electricidad, a saber *cargas eléctricamente iguales se repelen entre sí*. Hay una fuerza que opera entre dos cargas semejantes apartándolas entre sí. Por el contrario, si aproximamos dos cargas de electricidad diferente, se atraen mutuamente; existe una

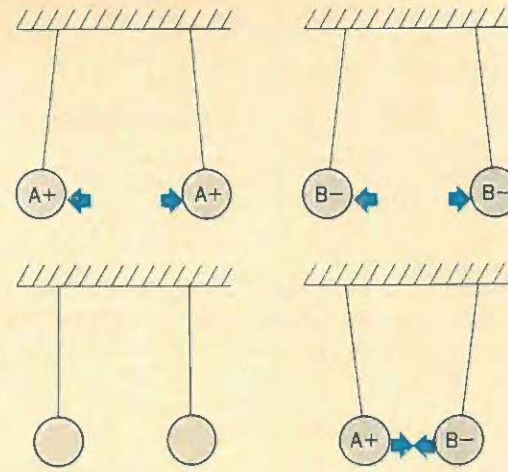


FIGURA 6-1

Dos esferas de corcho que tienen el mismo tipo de carga eléctrica (ambas positivas o ambas negativas) se repelen mutuamente. Dos esferas de cargas eléctricas opuestas, A + y B −, se atraen mutuamente.

fuerza eléctrica que tiende a juntar las cargas diferentes (Figura 6-1).

Si decidimos denominar positivas (+) las cargas *A* y negativas (−) las cargas *B*, podemos resumir nuestras observaciones diciendo que *la carga positiva repele la carga positiva y la carga negativa repele la carga negativa, mientras las cargas positiva y negativa se atraen mutuamente*. La denominación de cargas positiva y negativa dada a la electricidad ocurrió históricamente antes de saberse que los átomos constaban de protones y electrones. Cuando éstos fueron descubiertos, se comportaban como partículas cargadas que habían recibido la denominación arbitraria de negativas. Los protones, por otra parte, se comportan como cargas eléctricas denominadas positivas. Si la denominación original hubiera sido al contrario, llamaríamos positivos a los electrones y negativos a los protones.

Todos los fenómenos eléctricos resultan de la interacción de dos tipos de carga eléctrica en los átomos: los electrones negativos y los protones positivos. Se cree que los números totales de partículas positivas y negativas son iguales en el universo; de esta manera, el universo es eléctricamente neutro, como lo son los átomos, los cuales contienen un número igual de protones y electrones. Pero a fin de observar los fenómenos eléctricos debemos separar las cargas eléctricas positiva y negativa. Las bolas de corcho denominadas *A* son positivas porque contienen más protones que electrones, y las *B* son negativas porque contienen más electrones que protones.

Cuando se separan las cargas positiva y negativa, una fuerza eléctrica tiende a juntar las cargas opuestas. La razón de existir tal fuerza no puede darse en términos de otras propiedades físicas de la materia dado que la carga eléctrica es una propiedad fundamental de ésta. La fuerza sin embargo, puede medirse, y la relación entre la cantidad de fuerza, la cantidad de carga, y la distancia que separa las cargas, puede estudiarse. Se encuentra que la cantidad de fuerza que opera entre cargas eléctricas aumenta cuando se acercan más las partículas cargadas y, asimismo, con el aumento de la cantidad de carga (Figura 6-2).

En el Capítulo 3 se definió la energía *E* como la capacidad de hacer trabajo, y el trabajo *W* se definió como el producto de la fuerza *F* y la distancia *X*; $W = FX$. Si dejamos juntar partícu-

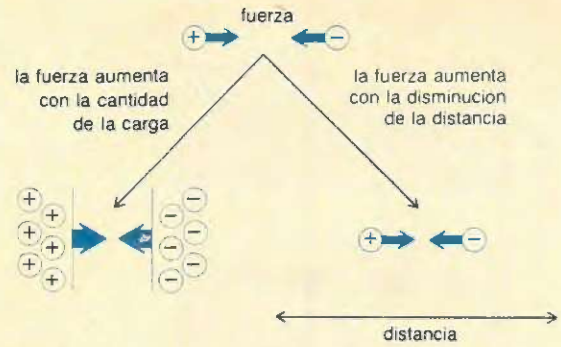


FIGURA 6-2
La fuerza eléctrica de atracción entre cargas positivas y negativas aumenta con la cantidad de la carga y disminuye con la distancia entre las cargas.

las de carga opuesta como resultado de la fuerza de atracción entre ellas, habrá trabajo realizado por estas partículas en movimiento puesto que se ejercerá una fuerza sobre una distancia (Figura 6-3). De manera semejante, para separar

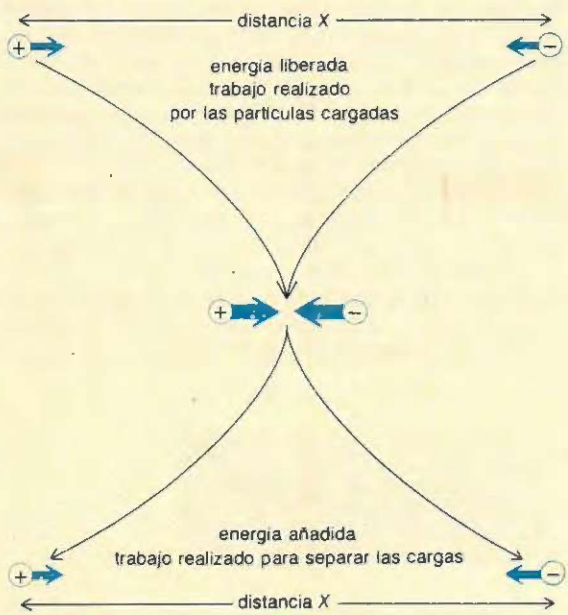


FIGURA 6-3
Cuando se acercan cargas opuestas, se libera energía que puede utilizarse para realizar trabajo. Se debe realizar trabajo (añadir energía) para separar cargas opuestas.

las de carga opuesta debemos ejercer sobre ellas una fuerza opuesta a la de su fuerza eléctrica de atracción. Al sistema debe agregarse energía en forma de trabajo a fin de separar las cargas. Si en el punto *A* se coloca cierto número de cargas positivas, y en el punto *B* un número similar de cargas negativas, habrá una fuerza eléctrica entre los puntos *A* y *B* que tenderá a juntarlas. Si a una carga positiva se le permite desplazarse de *A* a *B*, ella realiza trabajo, y la cantidad de trabajo hecho depende tanto del número total de cargas de *A* y *B* como de la distancia que hay entre ellas. Así pues, cuando se separan las cargas eléctricas, tienen el "potencial" para realizar trabajo si se les permite juntarse nuevamente. *El voltaje es una medida del potencial de la carga eléctrica separada para hacer trabajo, y se lo define como la cantidad de trabajo hecho por una carga eléctrica cuando se desplaza de un punto a otro de un sistema.* El voltaje se mide siempre con relación a dos puntos de un sistema; así, el uno se refiere a la diferencia de potencial entre dos puntos, y las unidades de medida se denominan voltios. Los términos voltaje y diferencia de potencial son sinónimos. Dado que es muy reducida la cantidad total de carga que puede separarse en la mayoría de los sistemas biológicos, son pequeñas las diferencias de potencial. El voltaje medido a través de una membrana celular nerviosa es aproximadamente de 70 milivoltios (mV), o alrededor de 1/10 de V. Un milivoltio es 1/1.000 de voltio.

El movimiento de la carga eléctrica se denomina *corriente*. Si entre dos puntos se separa la carga eléctrica, hay una diferencia de potencial entre dichos puntos y la fuerza eléctrica de atracción entre las cargas opuestas tiende a hacer fluir las cargas, produciendo así una corriente. La cantidad de carga que se desplaza, la corriente, depende la naturaleza del material que media entre las cargas separadas. El espacio que hay entre los dos puntos puede estar ocupado por un alambre de cobre, por una solución de agua y iones, por vidrio, o caucho, o puede tratarse de un vacío al no haber nada de por medio. La capacidad de una carga eléctrica para desplazarse a través de estos medios diferentes varía puesto que el flujo depende del número de partículas cargadas que haya en el material, capaces de mover y, por ende, de transportar corriente. La cantidad de corriente depende también de las interacciones entre las cargas que se desplazan y el material, tales como las interacciones de fricción que se producen al chocar las cargas con otras moléculas mientras se desplazan a través del material. La oposición al movimiento de la carga eléctrica a través de determinado material se denomina *resistencia*. Así pues, para determinada cantidad de separación entre las cargas (un voltaje dado) la cantidad de flujo de la corriente depende de la resistencia del material que haya entre las cargas separadas. Cuanto mayor es la resistencia del material, tanto más bajo es el flujo de la corriente, para cualquier voltaje dado. Algunos materiales como el vidrio y el caucho tienen una resistencia eléctrica tan alta que la cantidad de flujo de la corriente a través de ellos es pequeña, aún en el caso de aplicación de altos voltajes. Tales materiales se denominan aislantes y se utilizan para impedir el flujo de la corriente. Así pues, el aislamiento del caucho alrededor de los alambres eléctricos impide que la corriente fluya del alambre a las regiones que están fuera de él. Los materiales cuya resistencia al flujo de la corriente es baja se denominan conductores.

El agua pura es un conductor relativamente pobre porque contiene muy pocas partículas cargadas, pero cuando se le agrega cloruro de sodio, la solución llega a ser un conductor relativamente bueno, de baja resistencia, porque los iones sodio y cloruro suministran cargas que pueden transportar la corriente. Los compartimientos de agua que hay dentro y fuera de las células del cuerpo contienen numerosas partículas cargadas (iones) que son capaces de desplazarse entre las áreas de separación de las cargas. Los lípidos contienen muy pocos grupos cargados, y así, es alta su resistencia eléctrica. Los componentes lípidos de la membrana celular suministran una región de alta resistencia eléctrica que separa dos compartimientos de agua de baja resistencia.

Las propiedades eléctricas y químicas de una célula en reposo

Se puede determinar la presencia de un potencial eléctrico diferencial (voltaje) a través de las membranas celulares insertando un electrodo muy fino dentro de la célula, otro en el

líquido extracelular que rodea la célula, y conectándolos ambos a un voltímetro (Figura 6-4). De esta manera se ha encontrado que todas las células del cuerpo presentan un potencial de membrana orientado en tal forma que la parte interna de la célula está cargada negativamente con relación a la parte externa. (Como veremos, esto es cierto respecto de las células nerviosas y musculares tan sólo cuando no están recibiendo un estímulo.) Tal potencial se denomina *potencial de la membrana en reposo*; su magnitud varía desde 5 hasta 100 mV, según el tipo de célula y su ambiente químico.

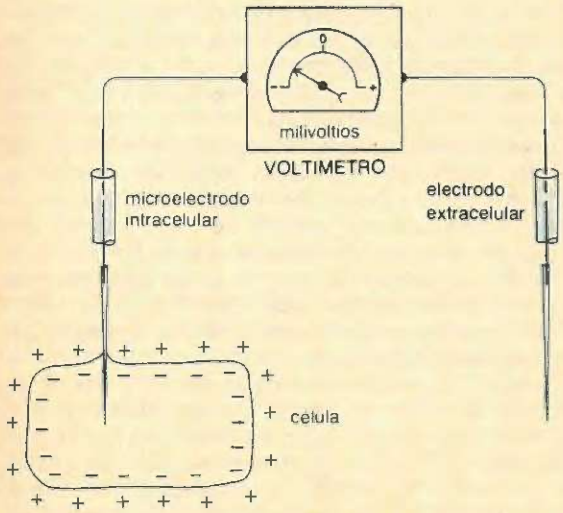


FIGURA 6-4
Microelectrodo intracelular empleado para medir la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana celular.

La composición iónica normal del líquido que baña las células (*líquido extracelular*) es aproximadamente la que aparece enumerada en la Tabla 6-1. (Nótese que la composición química del líquido intracelular es completamente diferente.) En el líquido extracelular hay muchas otras sustancias, tales como Mg^{2+}, Ca^{2+}, HCO_3^-, PO_4^{2-}, SO_4^{2-}, glucosa, urea, aminoácidos y hormonas, pero el sodio y el potasio desempeñan los papeles más importantes en la generación del potencial de la membrana en reposo.

TABLA 6-1

Distribución de iones a través de la membrana celular de una célula nerviosa de gato; concentración en milimoles por litro de agua

Ion	Concentración extracelular	Concentración intraceluar
Na	150	15
Cl	125	10
K	5	150

Potenciales de difusión

Dado que nos estamos ocupando de dos soluciones de composición iónica diferente, y que por el momento pasamos por alto la naturaleza de la membrana que las separa, considérese la forma en que interactúan las soluciones. La Figura 6-5 presenta dos soluciones diluidas de cloruro de sodio, la del lado 1 con una concentración de 0,1 *M*, y la del lado 2 con una concentración de 0,01 *M*. La barrera que separa las soluciones es extremadamente permeable a todas las especies iónicas. Tanto el sodio como el cloruro están más concentrados

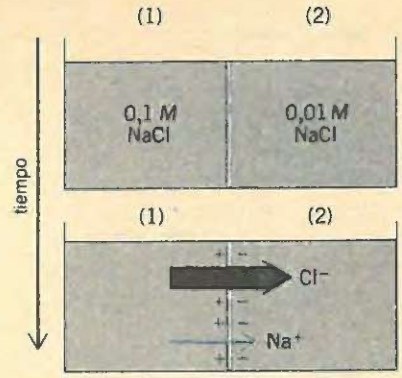


FIGURA 6-5
Generación de un potencial de difusión debido al movimiento diferencial de iones a través de una membrana completamente permeable.

en el lado 1, y han de difundirse por sus gradientes de concentración desplazándose del lado 1 al lado 2. Sin embargo, la movilidad del cloruro, esto es, la facilidad con que puede desplazarse a través de la solución es aproximadamente un 50 por ciento mayor que la del sodio; de este modo, el cloruro se desplazará hacia el lado 2 más rápidamente que el sodio, y el lado 2 llegará a estar, por lo menos de manera transitoria, ligeramente cargado en forma negativa, con relación al lado 1. Este gradiente eléctrico se debe a la difusión diferencial de las partículas cargadas de la solución, y se denomina *potencial de difusión*. El potencial desarrollado por un sistema tal como el de la Figura 6-5 desaparecerá con el tiempo, al igualarse las concentraciones de sodio y de cloruro en los lados 1 y 2.

¿Qué sucedería en la unión de los lados 1 y 2, si el lado 1 contuviera una solución de 0,15 *M* de NaCl (similar al líquido extracelular) y el lado 2 contuviera 0,15 *M* de KCl (similar al líquido intracelular) (Figura 6-6)? Nuevamente pasamos por

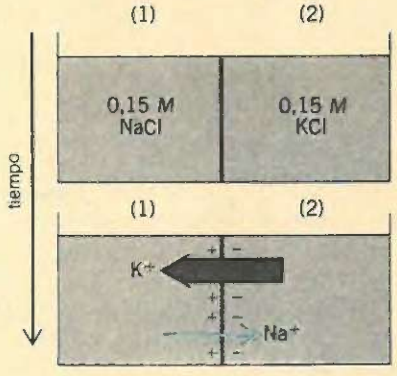


FIGURA 6-6
Generación de un potencial de difusión por movimiento del potasio a través de una membrana completamente permeable.

alto la membrana que separa los dos compartimientos. Las concentraciones de cloruro de los dos lados son iguales, no así las de sodio y potasio. La movilidad del potasio, como la del cloruro, es aproximadamente un 50 por ciento mayor que la del sodio; de esta manera, el potasio ha de difundirse por su gradiente de concentración más rápidamente que el sodio, esto es, la carga positiva abandonará inicialmente el lado 2 con rapidez superior a la de su entrada, y el lado 2 se hará eléctricamente negativo con respecto al lado 1. De nuevo, con el tiempo se alcanzará el equilibrio y desaparecerá la diferencia de potencial.

Potenciales de equilibrio Considérese ahora la situación de la Figura 6-7, y supóngase que una membrana selectivamente permeable separa los dos compartimientos de tal manera que puede pasar el potasio mientras no lo logran el sodio ni el cloruro. En tal caso, todo el sodio permanecerá en el lado 1, y parte del potasio, difundiéndose por su gradiente de concentración, se agregará a él; el lado 1 se hará relativamente positivo. En contraste con los ejemplos anteriores, este potencial de difusión no desaparecerá con el tiempo, y será de mayor magnitud, dependiendo ésta, en sus dimensiones reales, del gradiente de concentración para el potasio.

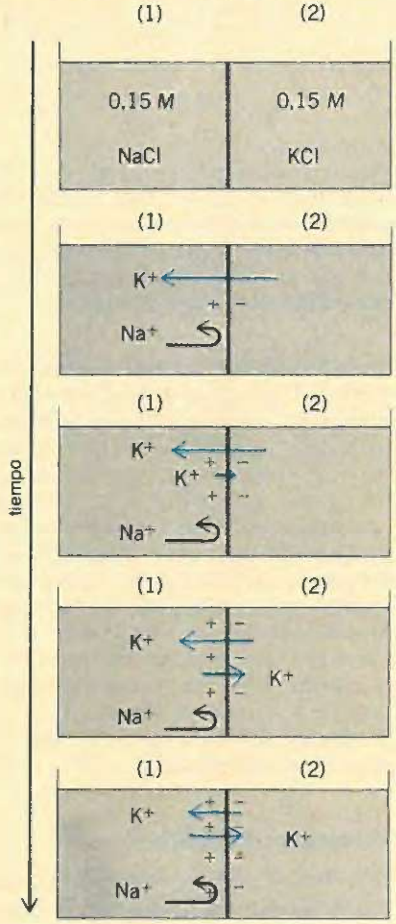


FIGURA 6-7
Generación de un potencial de difusión a través de una membrana permeable únicamente al potasio.

El gradiente de concentración, que es la causa de la difusión neta de las partículas de una región de mayor concentración a otra de menor concentración, se denomina *fuerza de concentración*. Al desplazar dicha fuerza el potasio del lado 1 al 2, y al hacerse el lado 1 cada vez más positivo, empieza la diferencia de potencial eléctrico en sí misma a influir en el movimiento de las partículas de potasio cargadas positivamente; son atraídas por la carga relativamente negativa del lado 2 y repelidas por la carga positiva del lado 1. Esta atracción que obedece a una diferencia en la carga eléctrica (o rechazo debido a la similitud de carga) es la *fuerza eléctrica*. Mientras la fuerza de concentración que lleva el potasio del lado 2 al 1 sea mayor que la fuerza eléctrica que procede en dirección opuesta, habrá movimiento neto de potasio del lado 2 al 1, y aumentará la diferencia de potencial. El lado 1 se hará más y más positivo hasta igualarse la fuerza eléctrica que se opone a la entrada del potasio con la fuerza de concentración que favorece dicha entrada. El potencial de la membrana en que se iguala la fuerza eléctrica con la fuerza de concentración, en cuanto a magnitud, y se le opone en cuanto a dirección, se denomina *potencial de equilibrio*. Al nivel del potencial de equilibrio no existe movimiento iónico neto porque las fuerzas que operan sobre ellos están exactamente equilibradas.

Puede verse que el valor del potencial de equilibrio para cualquier ion depende del gradiente de concentración para ese ion a través de la membrana; si son iguales las concentraciones de los dos lados, la fuerza de concentración será cero, y el potencial eléctrico requerido para oponérsele será también cero. Mientras mayor es el gradiente de concentración tanto mayor es el potencial de equilibrio. Usando concentraciones de potasio típicas de las neuronas y líquido extracelular, el potencial de equilibrio para el potasio se acerca a los 90 mV, siendo negativo el interior de la célula en relación con la parte externa.

Si se reemplaza la membrana que separa los lados 1 y 2 con otra que sea permeable tan sólo al sodio, el flujo neto inicial del sodio cargado positivamente irá del lado 1 al 2, y éste se hará positivo (Figura 6-8). Este movimiento del sodio hacia el gradiente de concentración recibe la oposición de la fuerza eléctrica generada por el movimiento. Se logrará un potencial de equilibrio para el sodio con el lado 2 positivo respecto del lado 1, punto en el cual cesará el movimiento neto. Para las neuronas, el potencial de equilibrio del sodio es de 60 mV, siendo positiva la región interna. *Así pues, la dirección del potencial de difusión a través de la membrana la determinan tanto las propiedades de la permeabilidad de la membrana como la orientación de los gradientes de concentración.* Dado que éstos son diferentes, cada especie iónica tiene un potencial de difusión diferente de los de otras especies iónicas.

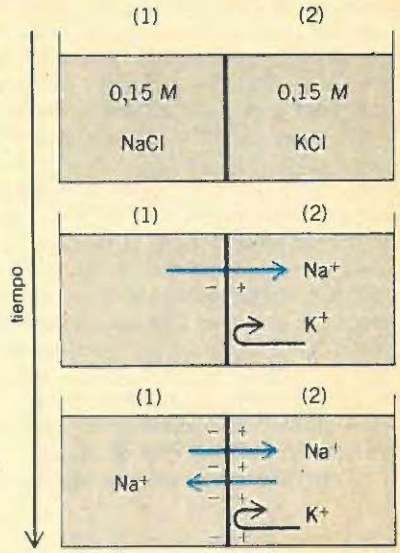


FIGURA 6-8
Generación de un potencial de difusión a través de una membrana permeable únicamente al sodio.

El potencial de la membrana celular en reposo No es difícil pasar de estos experimentos hipotéticos a una célula nerviosa en reposo donde (1) la concentración de potasio es mucho mayor dentro de la célula que fuera de ella, y el gradiente de la concentración de sodio es el opuesto, y (2) la membrana celular es aproximadamente de 50 a 75 veces más permeable

al potasio que al sodio. Dadas estas características, debe ser evidente que a través de la membrana se genera un potencial de difusión debido, en gran parte, al movimiento del potasio por su gradiente de concentración en tal forma que el interior de la célula es negativo con respecto a la parte externa. El potencial de la membrana medido experimentalmente no es, sin embargo, igual al potencial de equilibrio del potasio porque la membrana no es perfectamente impermeable al sodio, y parte de éste se difunde continuamente por sus gradientes eléctricos y de concentración, agregando así una cantidad reducida al interior de la célula. Así pues, el potencial de la membrana medido, al menos en una neurona, está más cerca de – 70 mV que del potencial de equilibrio del potasio que es – 90 mV. Una consecuencia importante de este hecho consiste en que, dado que la membrana no se halla al nivel del potencial de equilibrio del potasio, hay una difusión continua de éste hacia la parte externa de la célula.[1]

La bomba de sodio y potasio Si hay movimiento neto de sodio hacia el interior y de potasio hacia la parte externa de la célula, ¿por qué no desaparecen los gradientes de concentración? La razón consiste en que los mecanismos de transporte activo de la membrana utilizan fuerzas derivadas del metabolismo celular para bombear nuevamente el sodio hacia la parte externa de la célula, y el potasio hacia la parte interna. Por cada sodio que sale de la célula entra un potasio; se intercambia un ion positivo con otro. En tales circunstancias, la bomba en sí misma no contribuye directamente al potencial de la membrana.[2] La bomba aporta, sin embargo, una contribución indirecta esencial al mantener los gradientes de concentración por los cuales se difunden los iones. El potencial de la membrana se debe pues directamente a la difusión de estos iones.

Resumen Algunos iones potasio se difunden hacia la parte externa de la célula por su gradiente de concentración y algunos hacia el interior por su gradiente eléctrico, pero al no ser el potencial de la membrana tan negativo como el potencial de equilibrio del potasio (– 70 mV y no – 90 mV), es menos el potasio que entra pasivamente que el que sale. La diferencia es relativamente pequeña y está constituida por el transporte activo de la bomba de la membrana; por lo tanto, el *total* del potasio que entra iguala al que sale, y la célula en reposo ni gana ni pierde potasio (Figura 6-9). El sodio es arrastrado en forma pasiva hacia el interior de la célula tanto por las fuerzas eléctricas como por las de concentración, pero por ser tan baja la permeabilidad de la membrana de una célula en reposo al sodio, es pequeña la cantidad que entra. No existe fuerza pasiva alguna que extraiga el sodio de la célula, y el que entra debe ser transportado en forma activa por la bomba de la membrana. La cantidad de sodio bombeado de la célula equivale, en la mayoría de los casos, a la cantidad de potasio bombeado hacia el interior de ella (Figura 6-9).

Cuando a través de la membrana puede difundirse más de una especie iónica, deben tenerse en cuenta para explicar el potencial de la membrana tanto las propiedades de la permeabilidad de ésta como el gradiente de concentración de cada especie. Si la membrana es impermeable a determinada especie iónica, ningún ion de tal especie puede cruzar la membrana y contribuir a un potencial de difusión, sin que cuenten para el caso los gradientes eléctricos y de concentración que puedan existir. Y respecto de determinado gradiente de concentración, cuanto mayor es la permeabilidad de la membrana a una especie iónica, tanto mayor es la influencia que tal especie iónica ha de tener en el potencial de difusión. Dado que la membrana en reposo es mucho más permeable al potasio que al sodio (y las diferencias de concentración son aproximadamente similares), el potencial de la membrana en reposo se acerca mucho más al potencial de equilibrio del potasio que al del sodio.

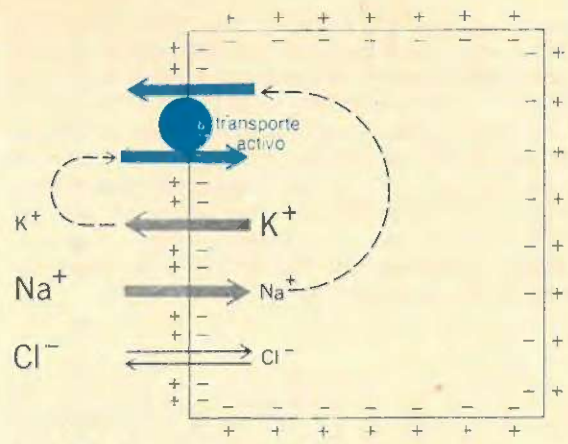


FIGURA 6-9
Flujos totales en situación estable de iones sodio, potasio y cloruro a través de la membrana celular. El flujo neto de iones sodio y potasio por difusión, se equilibra con el transporte activo de estos iones en dirección opuesta, a través de la membrana (es decir, entra potasio y sale sodio). No hay flujo neto de iones cloruro ya que éstos se encuentran en equilibrio electroquímico a través de la membrana.

Potenciales de acción

Durante los períodos en que las células nerviosas y musculares aparecen fisiológicamente activas, el potencial de la membrana sufre una alteración rápida (Figura 6-10) cambiando repentinamente de – 70 a + 30 mV para regresar luego en forma expedita a su valor original. Este cambio rápido del potencial de la membrana que puede durar apenas 1/1.000 de seg, se denomina *potencial de acción*. Entre todos los tipos celulares del cuerpo, tan sólo las células nerviosas y musculares son capaces de producir potenciales de acción; esto se conoce propiamente como *excitabilidad*. Las membranas excitables, además de generar potenciales de acción, pueden transmitirlos a través de sus superficies. Así pues, el potencial de acción es la señal que se transmite de una a otra parte de la célula nerviosa o muscular.

¿En qué forma puede una membrana excitable operar cambios rápidos en su potencial de la membrana? ¿Cómo interactúa un cambio producido en el ambiente (estímulo) con una membrana excitable para llevar a cabo una respuesta de potencial de acción? ¿En qué forma se propaga un potencial de acción a través de la superficie de una membrana excitable? Tales inquietudes se estudiarán en las secciones siguientes. Se utilizarán frecuentemente los términos *despolarizar*, *hiperpolarizar* y *repolarizar*. Se dice que la membrana

[1] Por el contrario, el cloruro se encuentra en su potencial de equilibrio (– 70 mV); según esto, no hay flujo neto de cloruro en la neurona en reposo.

[2] Cuando quiera que una bomba no intercambie los iones en proporción de uno a uno, produce directamente separación de cargas; tal bomba se denomina bomba electrogénica. En los casos en que se ha identificado una bomba electrogénica en tejidos excitables es pequeña su contribución general a la generación del potencial de la membrana en comparación con el aporte de los potenciales de difusión.

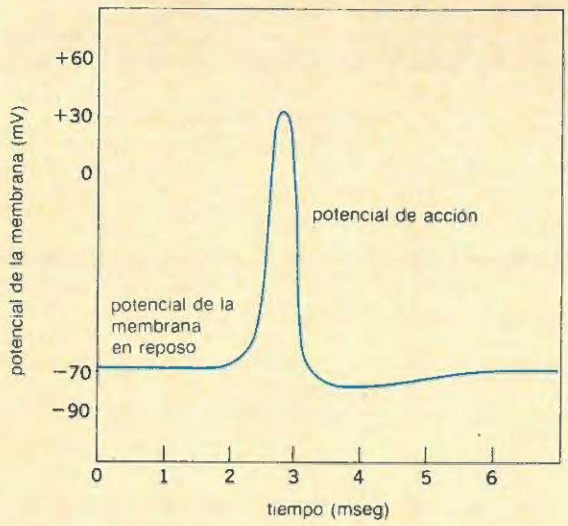


FIGURA 6-10
Cambios en el potencial de la membrana durante un potencial de acción. (El potencial de equilibrio para el sodio es de + 60 mV; el potencial de equilibrio para el potasio es de − 90 mV.)

se despolariza cuando el potencial de la membrana es menos negativo que el potencial de la membrana en reposo, es decir, que se acerca más a cero, y que *se hiperpolariza* cuando es más negativa que al nivel de reposo. Cuando el potencial de la membrana está cambiando de tal manera que se desplaza hacia cero o aún por encima de cero, se está *despolarizando*, y cuando se desplaza alejándose de cero en dirección nuevamente de su nivel de reposo, se está *repolarizando* (Figura 6-11). Cuando se desplaza más allá de su nivel de reposo se está *hiperpolarizando*.

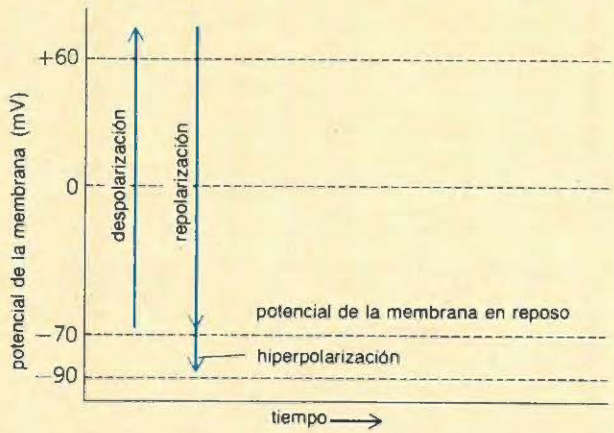


FIGURA 6-11
Se dice que los potenciales se están despolarizando cuando los potenciales del interior se hacen más positivos que el potencial de reposo; de los que regresan hacia el potencial de la membrana en reposo se dice que se están *repolarizando*; y de los que, en el interior, llegan a hacerse más negativos que el potencial de la membrana en reposo se dice que se están *hiperpolarizando*.

Base iónica del potencial de acción

Los potenciales de acción pueden explicarse por los conceptos ya desarrollados respecto de los orígenes de los potenciales de la membrana en reposo. Esta explicación, conocida como *hipótesis iónica*, fue desarrollada principalmente por los científicos ingleses A.L. Hodgkin y A.F. Huxley, ganadores del premio Nobel en 1963. Hemos visto que la magnitud del potencial de la membrana en reposo depende de los gradientes de concentración y de las permeabilidades de las membranas a los iones, particularmente al sodio y al potasio. Esta situación es asimismo cierta respecto del período del potencial de acción. Es evidente entonces que el potencial de acción debe originarse en un cambio transitorio producido ya en los gradientes de concentración ya en las permeabilidades de la membrana. Este último es el caso. En el estado de reposo, la membrana es 50 a 75 veces más permeable a los iones potasio que al sodio. Así pues, la magnitud y polaridad del potencial en reposo se deben casi completamente al movimiento de salida de los iones potasio. Durante un potencial de acción, sin embargo, se altera notablemente la permeabilidad de la membrana a los iones sodio y potasio. Durante la fase de elevación del potencial de acción la permeabilidad de la membrana a los iones sodio sufre un incremento de 600 veces y los iones sodio se precipitan a entrar a la célula, mientras es reducido el cambio que se opera en la permeabilidad de la membrana al potasio. La carga positiva que entra a la célula durante este período en la forma de iones sodio es superior a la que sale en la forma de iones potasio, y por lo tanto decrece el potencial de la membrana, y finalmente regresa a su polaridad, haciéndose positivo en el interior, y negativo en la parte externa de la membrana. En esta fase, el potencial de la membrana se acerca al potencial de equilibrio del sodio sin alcanzarlo completamente.

En las neuronas los potenciales de acción duran aproximadamente un milisegundo (0,001 seg). ¿Qué es lo que hace que la membrana retorne tan rápidamente a su nivel de reposo? La respuesta a esta pregunta es doble: (*1*) El incremento que se opera en la permeabilidad al sodio (*activación del sodio*) cesa rápidamente (*inactivación del sodio*), y (2) la permeabilidad de la membrana al potasio aumenta por encima del nivel de reposo. En la Figura 6-12 puede observarse

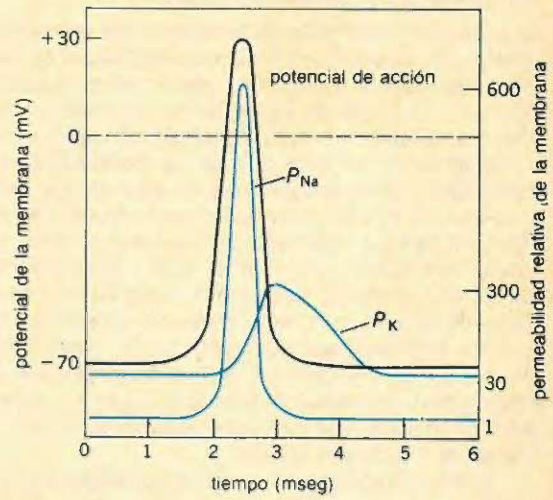


FIGURA 6-12
Cambio en la permeabilidad de la membrana a los iones sodio y potasio durante un potencial de acción.

la secuencia temporal de estos dos eventos. Al hacerse más positivo el interior de la membrana y reducirse el impulso de entrada del sodio, decrece la permeabilidad de éste hacia su valor de reposo, y disminuye rápidamente la entrada del sodio. Esto por sí solo devolvería el potencial a su nivel de reposo. La totalidad del proceso se acelera sin embargo, por razón del incremento simultáneo en la permeabilidad del po-

tasio, la cual hace que una cantidad mayor de iones potasio salgan de la célula por su gradiente de concentración. Estos dos hechos, la inactivación del sodio y el incremento de permeabilidad al potasio permiten a la difusión del potasio ganar nuevamente su predominio sobre la difusión del sodio, y el potencial de la membrana vuelve rápidamente a su nivel de reposo. En efecto, mientras la permeabilidad al potasio es superior a lo normal, hay generalmente una ligera hiperpolarización del potencial de la membrana *(posthiperpolarización*, Figura 6-12).

Podría parecer por nuestra descripción como si los flujos de sodio y potasio a través de la membrana implicaran grandes cantidades de iones. En realidad, tan sólo uno de cada 100.000 iones potasio que hay dentro de la célula necesita difundirse para cargar el potencial de la membrana hasta su valor de reposo, y muy pocos iones sodio necesitan entrar a la célula para causar la despolarización durante un potencial de acción. Así pues, no hay virtualmente cambio alguno en los gradientes de concentración durante un potencial de acción. Si, sin embargo, no se restaurara eventualmente el número ínfimo de iones adicionales que cruzan la membrana con cada potencial de acción, desaparecerían gradualmente los gradientes de concentración para el sodio y el potasio a través de la membrana celular. Como era de esperarse, la acción continua del sistema de transporte activo de la membrana para el sodio y el potasio impide una acumulación de sodio y una pérdida de potasio. Dicha restauración ocurre principalmente al terminar el potencial de acción. Es tan pequeño, sin embargo, el número de iones que cruzan la membrana durante un potencial de acción que la bomba no necesita trabajar al ritmo de los flujos del potencial de acción, y pueden ocurrir centenares de potenciales de acción aunque experimentalmente se detenga la bomba. Nótese, sin embargo, que la bomba no desempeña papel directo alguno en la generación del potencial de acción en sí mismo considerado.

Mecanismos de los cambios en la permeabilidad

La causa de los cambios de permeabilidad que sustentan los potenciales de acción se ha dilucidado mediante experimentos en los cuales, al desencadenarse los potenciales de acción por medio de la estimulación eléctrica aplicada a la membrana celular nerviosa, se modifican la permeabilidad de la membrana y los flujos iónicos. La estimulación se realiza mediante el uso de dos electrodos, uno colocado en la célula, y el otro en el líquido extracelular que la rodea. En circunstancias apropiadas puede lograrse que los electrodos agreguen carga positiva a la parte exterior de la membrana mientras al mismo tiempo retiran carga positiva del interior de la célula, haciendo así que se incremente el potencial de la membrana, esto es, haciendo que se hiperpolarice. Si se invierten los elementos, los electrodos le restan carga positiva a la parte externa de la célula mientras se la agregan a la parte interna, reduciendo así el potencial de la membrana, esto es, despolarizando la membrana celular.

La medición de los cambios operados en la permeabilidad de la membrana durante tales experimentos reveló que la permeabilidad al sodio se alteraba cuando quiera que se cambiaba el potencial de la membrana; en forma específica, la hiperpolarización de la membrana causaba una disminución en la permeabilidad al sodio mientras la despolarización causaba un aumento en la permeabilidad al sodio. A la luz de nuestra exposición anterior acerca de la base iónica de los potenciales de la membrana, es muy fácil confundir las relaciones entre causa y efecto respecto de la aserción que se acaba de hacer. Con anterioridad señalamos que un aumento en la permeabilidad del sodio *causaba* despolarización de la membrana; ahora estamos diciendo que la despolarización *causa* un aumento en la permeabilidad al sodio. La combinación de estas dos relaciones causales diferentes logra el ciclo de la retroalimentación positiva (Figura 6-13), responsable de

FIGURA 6-13
Relación de retroalimentación positiva entre la despolarización de la membrana y el aumento de permeabilidad al sodio, la cual conduce a la fase de elevación rápida del potencial de acción. Esta relación se denomina *activación del sodio*.

la fase de elevación de la espiga del potencial de acción: la despolarización altera la estructura de la membrana celular de tal manera que se aumenta su permeabilidad al sodio; por razón de dicho aumento, el sodio se difunde en la célula; esta adición de carga positiva neta a la célula despolariza todavía más la membrana, la cual a su vez produce un incremento aún mayor en la permeabilidad al sodio que, a su vez, causa... No tenemos todavía una explicación fisicoquímica de la forma en que se altera la permeabilidad de la membrana al sodio

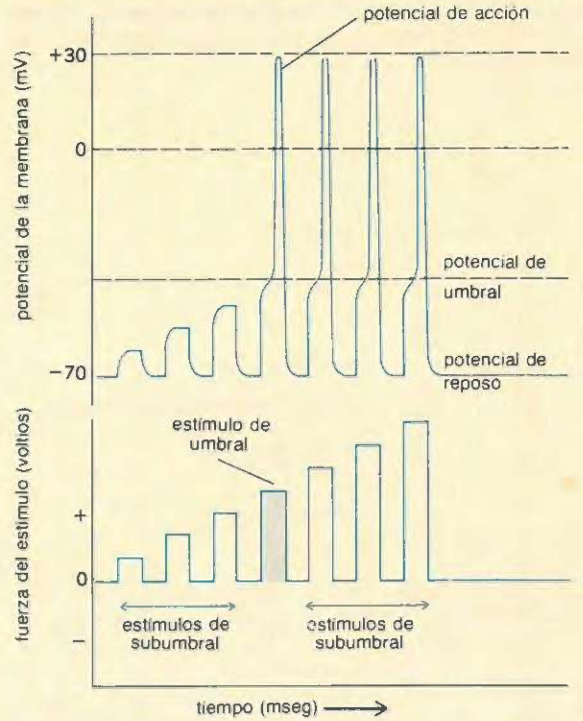


FIGURA 6-14
Disminución del potencial de la membrana con el aumento de intensidad del estímulo despolarizante. Cuando el potencial de la membrana alcanza el umbral, se genera un potencial de acción. Al sobrepasar el umbral, la fuerza del estímulo no altera la respuesta del potencial de acción. (En esta figura y en las Figuras 6-15 y 6-16 se ha omitido la post-hiperpolarización.)

cuando cambia el nivel del potencial de la membrana. Sean cuales fueren los mecanismos responsables, ellos aparecen tan sólo en las membranas celulares de las células nerviosas y musculares. En otros tipos de células, el cambio operado en el potencial de la membrana no causa cambio alguno en la permeabilidad de la misma.

Finalmente, como ya se expuso, la fase de elevación del potencial de acción llega a su fin, y se realiza la repolarización principalmente mediante un bloqueo rápido del incremento de permeabilidad al sodio. Se desconoce la causa de esta inactivación del sodio. Se desconoce asimismo la causa de los cambios operados en la permeabilidad al potasio, los cuales contribuyen a la repolarización.

Umbral

Dado el ciclo de retroalimentación positiva que se acaba de describir, podría concluirse (erróneamente) que un potencial de acción ha de desencadenarse cuando quiera que la membrana celular se encuentre aún ligeramente despolarizada, sea por la entrada eléctrica, como en el caso del experimento, sea por el medio fisiológico que se describirá más adelante. Pero tal no es el caso, como se demuestra en la Figura 6-14. En este experimento se aplica en forma eléctrica a la membrana celular una serie de estímulos de despolarización. El primer estímulo, que es más o menos débil, causa una despolarización transitoria y reducida *pero no un potencial de acción*. El estímulo siguiente lleva el doble de fuerza y causa una despolarización dos veces superior, pero nuevamente el cambio es transitorio y no desencadena un potencial de acción. Sólo aumentando todavía más la fuerza del estímulo ocurre un potencial de acción. Así pues, la despolarización parcial de una membrana excitable inicia un potencial de acción tan sólo cuando la fuerza del estímulo es suficiente para despolarizar el potencial de la membrana hasta un nivel crítico, denominado *potencial de umbral*, y tal estímulo se denomina *estímulo de umbral*. Los estímulos más débiles que éste tienen el nombre de *estímulos de subumbral*, y no inician un potencial de acción. Los estímulos de magnitud superior a la de umbral (*estímulos de supraumbral*) provocan potenciales de acción, pero como puede verse en la Figura 6-14, la respuesta del potencial de acción no difiere de la que sigue al estímulo de umbral. El potencial de umbral de la mayoría de las membranas excitables es de 5 a 15 mV más despolarizado que el potencial de la membrana en reposo. Así, si el potencial en reposo de una neurona es de – 70 mV, el potencial de umbral puede ser de – 60 mV; para iniciar un potencial de acción en una de tales membranas, debe reducirse el potencial por lo menos en 10 mV.

¿Cuál es la explicación del fenómeno del umbral, esto es, por qué no desencadena cualquier cantidad pequeña de despolarización inicial un potencial de acción? La respuesta estriba en el hecho de que a cualquier nivel de potencial entre el de reposo y el de umbral, el movimiento del sodio hacia el interior de la célula es inferior al de salida del potasio, a pesar del incremento de permeabilidad al sodio.[1] Esto impide cualquier despolarización ulterior que vaya más allá de la inducida directamente por el estímulo, y lleva de nuevo rápidamente el potencial hacia el nivel de reposo tan pronto como el estímulo desaparece. Por el contrario, a nivel de potenciales que apenas superan el umbral, se ha incrementado tanto la permeabilidad al sodio (como resultado de la despolarización de estímulo inducido) que su flujo de entrada supera el flujo de salida del potasio. Este flujo neto de entrada de iones positivamente cargados despolariza aún más la membrana, la cual aumenta todavía más la permeabilidad al sodio. De esta manera, la relación de retroalimentación positiva puede ser efectiva para causar un potencial de acción tan sólo después que la membrana ha sido inicialmente despolarizada por un estímulo hasta el valor crítico de umbral. La naturaleza de los estímulos que ocurren en forma fisiológica se describirá en las secciones siguientes, dedicadas a los receptores y sinapsis.

Debemos nuevamente destacar que, alcanzado el umbral, el proceso no depende ya de la fuerza del estímulo. La despolarización continúa hasta llegar al potencial de acción únicamente porque los cambios operados en la permeabilidad de la membrana les permiten a los iones sodio difundirse por los gradientes eléctricos y de concentración que existen a través de la membrana. Son pues idénticos los potenciales de acción desencadenados ya por estímulos apenas suficientemente fuertes para despolarizar la membrana en medida mínima que apenas sobrepasa el umbral, ya por estímulos muy fuertes. Los potenciales de acción, o aparecen en forma máxima en cuanto los determinan las condiciones electroquímicas que hay a través de la membrana, o no se dan en absoluto. Puede decirse lo mismo afirmando que los potenciales de acción son *totales* o *nulos*.

Debido a la naturaleza de total o nula de la respuesta del potencial de acción, un solo potencial de acción no puede llevar información alguna acerca de la magnitud del estímulo que lo inició, dado que un estímulo de fuerza de umbral y otro de fuerza dos veces superior a la de umbral, dan la misma respuesta. Dado que la función de las células nerviosas del cuerpo es la de transmitir información mediante la propagación de potenciales de acción, es posible preguntarse en qué forma puede llevar información acerca de la fuerza de un estímulo un sistema que opera según un principio de totalidad o nulidad. ¿Cómo puede distinguirse entre un ruido fuerte y un murmullo, un tacto ligero y una punzada? La respuesta, como lo veremos más adelante, depende del número de potenciales de acción transmitidos por unidad de tiempo, esto es, de la frecuencia de potenciales de acción, y no de su tamaño.

Períodos refractarios

¿Qué tan pronto, después de desencadenar un potencial de acción, puede estimularse una membrana excitable para que haga fuego por segunda vez? Si aplicamos un estímulo de fuerza de umbral a una membrana y volvemos a estimularla con un segundo estímulo de intensidad de umbral a diversos intervalos de tiempo después del primero, la membrana no responde siempre al segundo estímulo (Figura 6-15). Aunque a la membrana se le apliquen estímulos idénticos, ésta aparece insensible durante cierto tiempo. Se dice que durante este período la membrana es *refractaria* a un segundo estímulo.

Si en lugar de aplicar el segundo estímulo a una intensidad de umbral lo incrementamos hasta niveles de supraumbral, podemos distinguir dos períodos refractarios separados asociados con un potencial de acción (Figura 6-16). Durante el período de 1 milisegundo de la espiga del potencial de acción,

[1] Recuérdese que el flujo de un ion a través de una membrana depende no sólo de la permeabilidad de la membrana sino también del potencial eléctrico. La despolarización de la membrana aumenta el flujo de salida del potasio aunque en el momento no haya cambio alguno en la permeabilidad al potasio por parte de la membrana. Por lo tanto, aunque el flujo del sodio que entra a la célula se aumente durante la despolarización a causa de los cambios que dependen del potencial, operados en la permeabilidad de la membrana al sodio, el flujo de salida del potasio sigue siendo ligeramente superior al del sodio que entra, hasta alcanzarse el umbral. Más allá del umbral, el flujo del sodio es mayor que el del potasio.

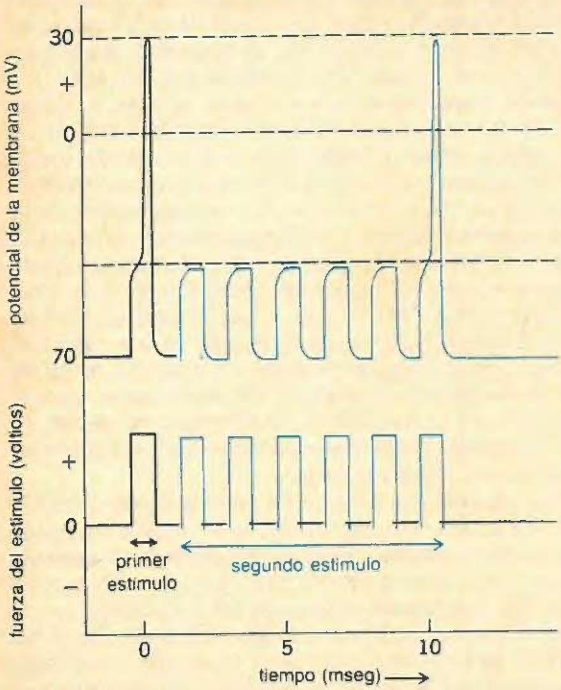


FIGURA 6-15

Después de la generación de un potencial de acción, la membrana permanece refractaria a un segundo estímulo del nivel de umbral durante varios milisegundos.

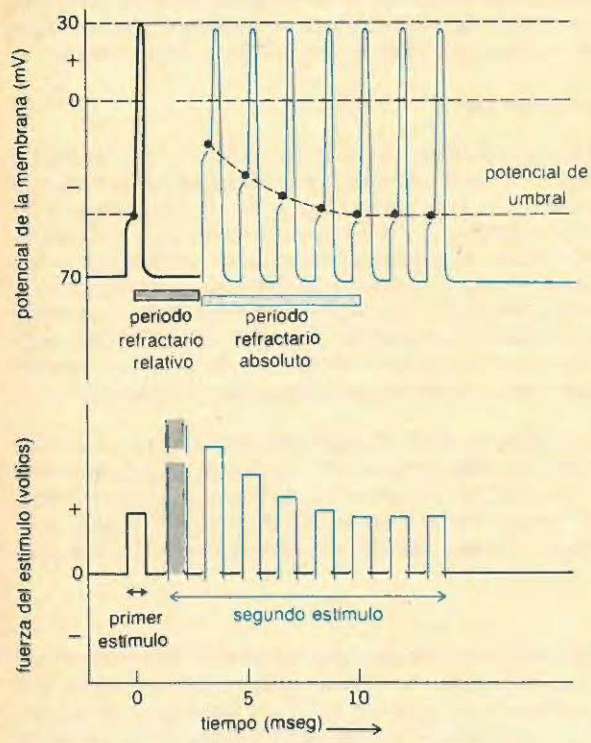


FIGURA 6-16

La magnitud de un segundo estímulo, necesaria para generar un segundo potencial de acción durante el período refractario, es mayor que la del estímulo inicial, y disminuye en magnitud al aumentar el tiempo entre el primer estímulo y el segundo. Inmediatamente después de un potencial de acción, la membrana es completamente refractaria a cualquier estímulo.

un estímulo no producirá una segunda respuesta de potencial de acción, por fuerte que sea. Se dice que la membrana está en su *período refractario absoluto*. A continuación del período refractario absoluto hay un intervalo durante el cual puede producirse una segunda respuesta de potencial de acción pero solamente si la intensidad del estímulo es considerablemente superior a la del nivel de umbral. Esto se conoce como *período refractario relativo* y puede durar de 10 a 15 milisegundos, o algo más.

Los mecanismos responsables de los períodos refractarios se relacionan con los mecanismos de la membrana que alteran la permeabilidad al sodio y al potasio. El período refractario absoluto corresponde al período de cambios de permeabilidad al sodio, y el período refractario relativo corresponde, en líneas generales, al período de incremento a la permeabilidad al potasio. A continuación de un potencial de acción, se requiere tiempo para que la estructura de la membrana regrese a su estado original de reposo. Con este sistema sucede algo similar a lo del resorte; mientras éste (el mecanismo de permeabilidad al sodio) no se monte nuevamente, no se lo puede liberar por segunda vez.

Los períodos refractarios limitan el número de potenciales de acción que puede producir una membrana excitable en determinado período de tiempo. Según los registros logrados cuando las células nerviosas de un organismo intacto están respondiendo a estímulos fisiológicos, la mayoría de las células nerviosas del cuerpo responde a un nivel de frecuencias que va de 0 a 100 potenciales de acción por segundo, aunque algunas células nerviosas pueden producir frecuencias mucho mayores durante períodos breves de tiempo.

Propagación de los potenciales de acción

Todo lo que hasta aquí hemos expuesto se relaciona con una señal que tiene la forma de un cambio electroquímico a través de la membrana, dada por un estímulo; pero para que tal señal sirva de medio de comunicación debe tener la manera de viajar de una a otra parte de la célula, y esto nos acerca al tema de la propagación de los potenciales de acción.

Determinado potencial de acción no viaja en sí mismo a lo largo de la membrana; más bien cada potencial de acción desencadena otro nuevo en un área adyacente a la membrana, mediante un flujo local de corriente. El potencial de acción original suministra el estímulo eléctrico que despolariza el nuevo sitio de la membrana hasta pasar apenas su potencial de umbral. Una vez que esto ha sucedido, el sitio de activación del sodio en el nuevo sitio de la membrana hace el relevo, y ocurre allí un potencial de acción. Una vez despolarizado el nuevo sitio hasta el nivel de umbral, el potencial de acción generado allí depende únicamente de los gradientes electroquímicos y de las propiedades de la permeabilidad de la membrana en el nuevo sitio. Dado que estos factores son idénticos a los que intervinieron en la generación del potencial original, el nuevo potencial de acción es virtualmente idéntico al original. Este es un punto importante porque significa que al pasar la señal a lo largo de la membrana no se presenta distorsión alguna; la señal (potencial de acción) que llega a la terminación de la membrana es exactamente idéntica a la inicial.

Síganse los pasos en la propagación del potencial de acción, concentrándose inicialmente en el área sombreada de la Figura 6-17. Por el momento pásese por alto la pregunta acerca de la forma en que se inició el primer potencial de acción, y empiécese con el hecho de que la permeabilidad al sodio ha cambiado de tal manera que el sodio se precipita a entrar a través de la membrana haciendo que el interior de la célula llegue a ser relativamente más positivo, y la parte externa más negativa (Figura 6-17A y B). Observando el

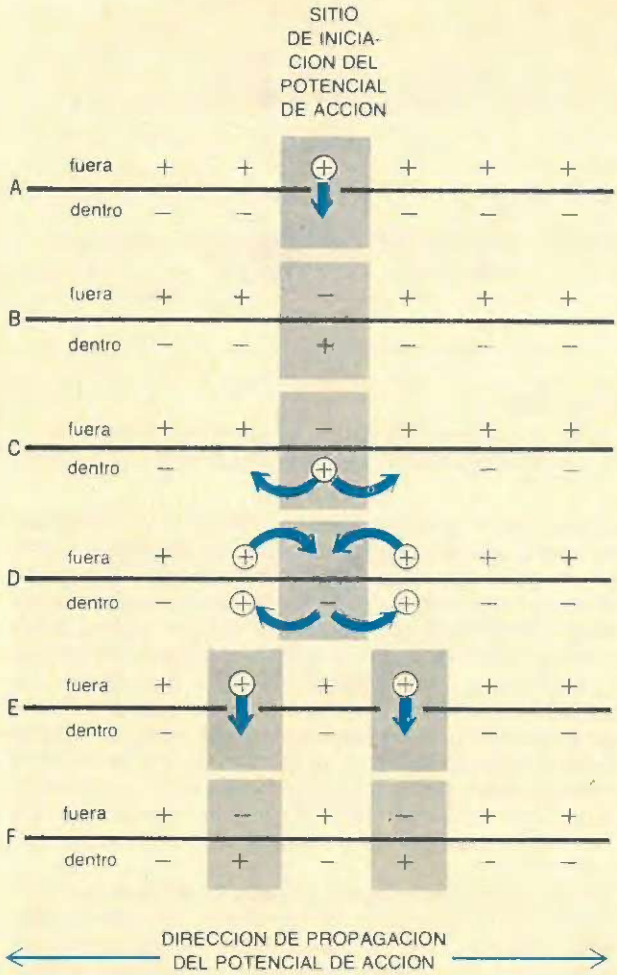


FIGURA 6-17
Mecanismos de propagación del potencial de acción.

fenómeno en fracciones mínimas de tiempo, podemos suponer que en este primer instante el resto de la membrana celular está en su potencial normal de reposo; según esto, el área sombreada de la membrana tiene un potencial eléctrico diferente del de las áreas adyacentes. Las cargas similares se atraen y las diferentes se repelen; por lo tanto, la corriente (definida como flujo de carga positiva) fluye *alejándose* de la región activada de la membrana a través del citoplasma (Figura 6-17 C) *en dirección* de la región activada a través del líquido extracelular (Figura 6-17C y D).

¿Cuál es el efecto de estos flujos locales de corriente en las regiones todavía no-excitadas de la membrana adyacente al área sombreada? La adición de carga positiva al interior de la célula y la sustracción de carga positiva de la parte externa disminuyen la diferencia de potencial a través de la membrana; esta despolarización inicial, debida al flujo local de corriente, actúa como estímulo para desencadenar un potencial de acción. Mientras tanto, en el sitio original de la membrana está ocurriendo la inactivación del sodio, y está creciendo la permeabilidad al potasio de tal manera que se está repolarizando la membrana. Estos procesos se repiten hasta que se alcanza la terminación de la membrana.

Los pasos ilustrados en la Figura 6-17C y D son ejemplos de flujo local de corriente. Observemos más detalladamente este proceso. Nótese que como en todos los sistemas biológicos, la corriente es llevada por iones tales como K^+, Na^+, Cl^-, y HCO_3^-. Por convención, la dirección del movimiento de los iones positivos se designa por la dirección del flujo de la corriente, pero ciertas partículas cargadas negativamente pueden moverse, como de hecho sucede, en dirección opuesta.

El cambio en la carga eléctrica o potencial, sin embargo, pasa de un punto a otro mucho más rápidamente de lo que los iones se mueven entre estos dos mismos puntos. Como mejor puede entenderse esto es considerando el movimiento del agua a través de un tubo lleno de agua. Si se cambia la presión en un extremo del tubo, por ejemplo, introduciendo mayor cantidad de agua, se cambia el flujo del agua en el extremo opuesto mucho antes que las moléculas agregadas puedan llegar al extremo de la salida. Esto sucede porque el influjo de las moléculas (en este ejemplo, el aumento en la presión del agua) se transmite mucho más rápidamente que las moléculas mismas.

De manera muy similar, el influjo de la carga eléctrica se transmite de un área a otra mucho más rápidamente de lo que los iones pueden moverse entre estos dos mismos puntos. Pero aquí empieza a fallar la analogía entre el flujo del agua en el tubo lleno de líquido, y el flujo de la corriente en el citoplasma o líquido extracelular. En el caso del tubo, el flujo de salida de un extremo equivale al de entrada. Pero el flujo de la corriente en el citoplasma es más semejante al flujo del agua a través de una manguera que tiene "escapes"; se pierde carga a través de la membrana con el resultado de que el flujo de salida por el otro extremo es inferior al flujo de entrada. En efecto, cuando conducen la corriente, las células dejan perder tal cantidad que a los pocos milímetros del punto de partida la corriente muere en forma casi completa. Por tal razón, el flujo local de la corriente es *decreciente*, esto es, su amplitud disminuye con el aumento de distancia.

Pero no importa que el citoplasma sea un conductor tan pobre de la corriente eléctrica, y que el flujo local de la corriente sea decreciente, porque las membranas de los nervios y músculos dependen del flujo local de la corriente tan sólo para distancias muy cortas. Unicamente se requiere aquella cantidad de flujo local de corriente que sea necesaria para despolarizar las áreas adyacentes al umbral. Alcanzado el umbral, ocurre un potencial de acción en el sitio nuevo. Los potenciales de acción se transmiten *sin decremento* porque los potenciales nuevos de acción se generan continuamente a lo largo de la membrana.

Dirección de la propagación de los potenciales de acción En los ejemplos presentados anteriormente (Figura 6-17) la membrana es estimulada en su parte media; en este caso el potencial de acción se disemina en ambas direcciones partiendo del sitio de la estimulación. El flujo local de corriente ocurre en todas las direcciones en que hay un gradiente eléctrico (lo cual significa naturalmente que el flujo va también hacia el sitio original de la estimulación); sin embargo, las áreas de la membrana que acaban de sufrir un potencial de acción son refractarias y no pueden afrontar otro; la única dirección, por lo tanto, de la propagación de los potenciales de acción es la que se aleja del sitio de la estimulación (Figura 6-17G).

Los potenciales de acción en la membrana del músculo esquelético se inician cerca de la parte media de la célula y se propagan partiendo de esta región hacia los dos extremos, pero en la mayoría de las membranas de las células nerviosas los potenciales de acción se inician en un extremo de la célula y se propagan tan sólo en una dirección, hacia el otro extremo de la célula. Adviértase sin embargo, que esta propagación unidireccional de los potenciales de acción está determinada por la localización del estímulo más bien que por una incapacidad intrínseca para marchar en dirección opuesta.

Velocidad de propagación de los potenciales de acción La velocidad

con que se transmite por la membrana un potencial de acción depende del diámetro de la fibra y del hecho de tratarse, o no, de una fibra mielinizada. Mientras mayor es el diámetro de la fibra tanto más rápida es la transmisión de los potenciales de acción, ya que una fibra gruesa ofrece menos resistencia al flujo de corriente local; en consecuencia, las regiones adyacentes de la membrana alcanzan más rápidamente el umbral.

La mielinización es el segundo factor que influye en la velocidad de la propagación. La *mielina* es una cobertura lípida presente alrededor de la mayoría de las membranas nerviosas. La mielina aísla eléctricamente la membrana dificultándole a la corriente fluir entre los compartimientos de los líquidos intra y extracelular. En efecto, reduce "el escape de la manguera"; durante el flujo de la corriente local pasa menos corriente a través de la sección de la membrana cubierta por mielina de tal manera que hay un cambio menor en el gradiente del voltaje a lo largo de la fibra (Figura 6-18). Los

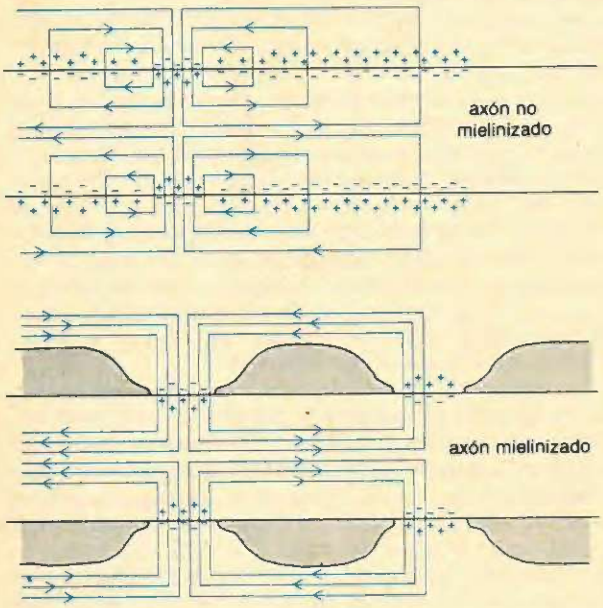


FIGURA 6-18
Flujo de iones durante un potencial de acción en un axón no mielinizado y en un axón mielinizado.

potenciales de acción no ocurren a lo largo de las secciones de la membrana protegidas por mielina; ocurren tan sólo donde el revestimiento de la mielina se interrumpe (sitios que se denominan nudos de Ranvier), donde la membrana queda expuesta al líquido extracelular (Figuras 6-19 y 6-20). Por lo tanto, el potencial de acción parece saltar de un nudo al siguiente al propagarse a lo largo de la fibra mielinizada, y por tal razón dicho método de propagación se denomina *conducción saltatoria*, del latín *saltare*, saltar. La membrana de nudos adyacentes al nudo activo llega al umbral en menos tiempo y sufre un potencial de acción más rápidamente que si no hubiera mielina. La velocidad de propagación de los potenciales de acción en fibras mielinizadas de gran diámetro puede superar las 250 mi/hora.

SECCION B
ACTIVIDADES FISIOLOGICAS DE LAS NEURONAS

Anatomía funcional de las neuronas

La unidad básica del sistema nervioso es la célula nerviosa individual, o *neurona*. (Sin embargo, tan sólo el 10 por ciento,

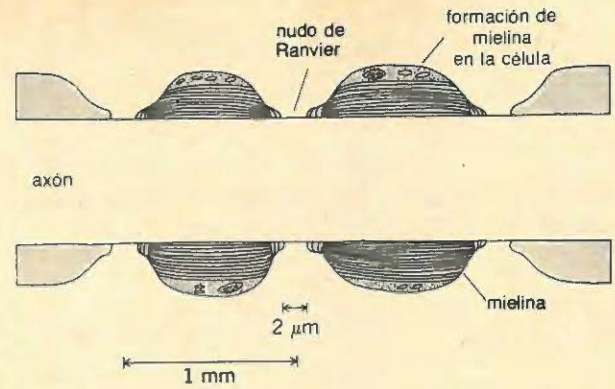


FIGURA 6-19
Estructura de un axón mielinizado. La superficie del axón se encuentra expuesta al líquido extracelular en los nudos de Ranvier.

o algo así, de las células del sistema nervioso son neuronas; el resto son neuroglías que probablemente mantienen el metabolismo de las neuronas y les dan soporte físico. El sistema nervioso se compone, por lo tanto, de las neuronas y neuroglías que constituyen el cerebro y la médula espinal como también las numerosas vías nerviosas que pasan entre estas dos estructuras y los receptores, músculos, o glándulas que ellas inervan. El cerebro y la médula espinal que constituyen conjuntamente el *sistema nervioso central*, están protegidos al hallarse enclaustrados en el cráneo óseo y la columna vertebral (hueso dorsal). Todas las células nerviosas o partes de éstas que se hallan fuera del cráneo o de la columna vertebral se denominan colectivamente *sistema nervioso periférico*.

Estructuralmente, la neurona puede dividirse en tres partes, cada una de las cuales está asociada con determinada función (Figura 6-21): (*1*) las dendritas y el cuerpo celular, (*2*) el axón, y (*3*) los terminales del axón. Las *dendritas* forman una serie de prominencias celulares considerablemente ramificadas, conectadas al cuerpo celular, que pueden considerarse como una extensión de la membrana celular del cuerpo de la neurona. Las dendritas y el cuerpo celular constituyen el sitio de la mayoría de las uniones especializadas con otras neuronas, mediante las cuales se comunican las señales a la célula. Más aún, el cuerpo celular contiene el núcleo y muchos de los organelos comprometidos en los procesos metabólicos, está encargado de mantener el metabolismo de la neurona, y responde de su crecimiento y estabilización.

El *axón*, o *fibra nerviosa*, constituye una prolongación simple que se extiende desde el cuerpo celular, por lo general considerablemente más larga que las dendritas. La primera parte del axón más la parte del cuerpo celular en que se une el axón, constituyen lo que se denomina *segmento inicial*. A lo largo del axón pueden surgir ramas denominadas *colaterales*, y hacia el extremo puede tener aquél gran cantidad de ramificaciones que constituyen los *terminales axónicos* cuya última parte se ensancha, y es la encargada de transmitir una señal que va de la neurona a la célula, con la cual hace contacto el terminal axónico. Las neuronas adoptan muchas formas diferentes, según su papel (Figura 6-22), y a veces es difícil distinguir los axones y las dendritas; por ejemplo, la larga prolongación entre los receptores y el cuerpo celular de una neurona aferente (Figura 6-22) es técnicamente una dendrita puesto que conduce potenciales de acción hacia el cuerpo celular, y tiene sin embargo la apariencia de un axón; ésta es, de hecho a menudo su denominación, o también, la de fibra nerviosa.

Sin embargo, a pesar de su forma, las neuronas pueden

FIGURA 6-20
Micrografía electrónica de un axón mielinizado (nervio ciático del ratón) en la región de un nudo de Ranvier. El axón, rodeado por áreas oscuras de mielina se encuentra orientado diagonalmente en esta micrografía (parte superior izquierda e inferior derecha). La mielina parece desvanecerse en ambos lados del nudo (cf. Fig. 6-19). (*De Keith R. Porter y Mary A. Bonneville. "Introducción a las estructuras finas de las células y los tejidos". 2ª ed., Lea & Febiger, Philadelphia.* 1964.)

dividirse en tres clases: neuronas aferentes, neuronas eferentes, e interneuronas (Figura 6-23). Las neuronas aferentes y eferentes se encuentran en gran parte fuera del cráneo y de la columna vertebral, y las interneuronas dentro del sistema nervioso central. En sus terminaciones periféricas, las neuronas aferentes poseen *receptores*, los cuales, en respuesta a los diversos cambios físicos y químicos de su ambiente, desencadenan potenciales de acción, generados en la neurona aferente. Esta transmite información de los receptores *al* cerebro o médula espinal. Después de ser transmitida al sistema nervioso central, cierta parte de esta información aferente puede ser percibida como una sensación consciente. La neurona eferente transmite la información integrada final, *desde* el sistema nervioso central hasta los órganos eferentes (músculos o glándulas). Las neuronas eferentes que inervan los músculos esqueléticos se denominan también *neuronas motoras.* El tercer grupo de células nerviosas, las *interneuronas,* se originan y terminan dentro del sistema nervioso cen-

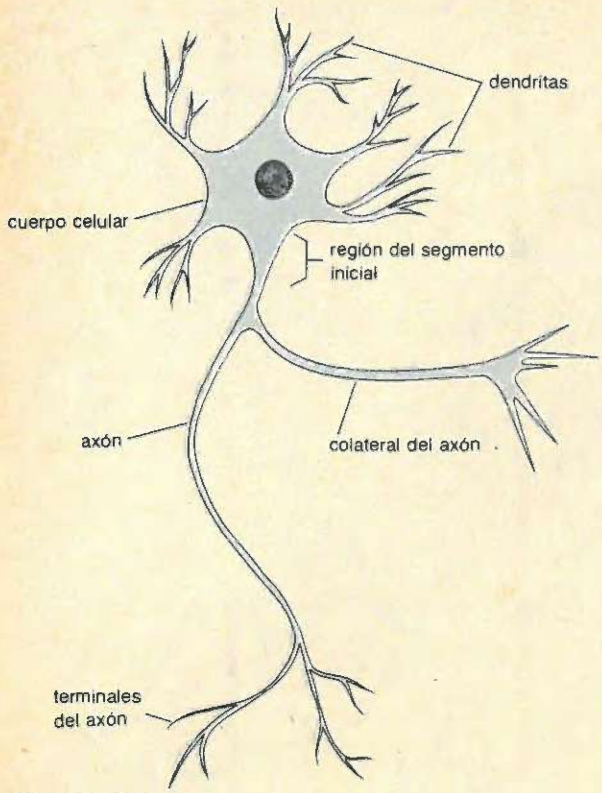


FIGURA 6-21
Representación considerablemente esquelética de una neurona

tral, grupo al cual pertenece el 99 por ciento de las células nerviosas. Las interneuronas y sus conexiones explican, en parte, el pensamiento, los sentimientos, el aprendizaje, el lenguaje, etc. El número de interneuronas de la vía que hay entre las neuronas aferentes y eferentes varía según la complejidad de la acción. Un tipo de reflejo básico, el reflejo de estiramiento, no posee interneuronas; la neurona aferente hace sinapsis directamente con la neurona eferente, en tanto que los estímulos que implican memoria o lenguaje, pueden comprometer miles de interneuronas.

Considerando esta breve descripción de la estructura y función nerviosa, podemos proceder a indicar la forma en que se realiza la actividad neurónica, es decir, cómo se inicia y modifica el potencial de acción para transmitir diferentes tipos de información. Los potenciales de acción se inician normalmente de tres maneras: mediante la activación de los receptores, por medio de la entrada sináptica procedente de otras neuronas, y finalmente, tratándose de ciertas neuronas, mediante su actividad espontánea.

Receptores

La información acerca del mundo externo y el medio interno se presenta en diferentes formas de energía –presión, gradientes de temperatura, luz, ondas sonoras, etc.–, pero solamente los receptores pueden mediar en estas formas de energía. El resto del sistema nervioso puede extraer la información tan sólo de los potenciales de acción (o de los cambios pequeños ocurridos a nivel de subumbral en el potencial de la membrana, tratándose de distancias muy cortas). Así, cualquiera que sea la forma original de energía, la información se debe traducir al lenguaje de los potenciales de acción.

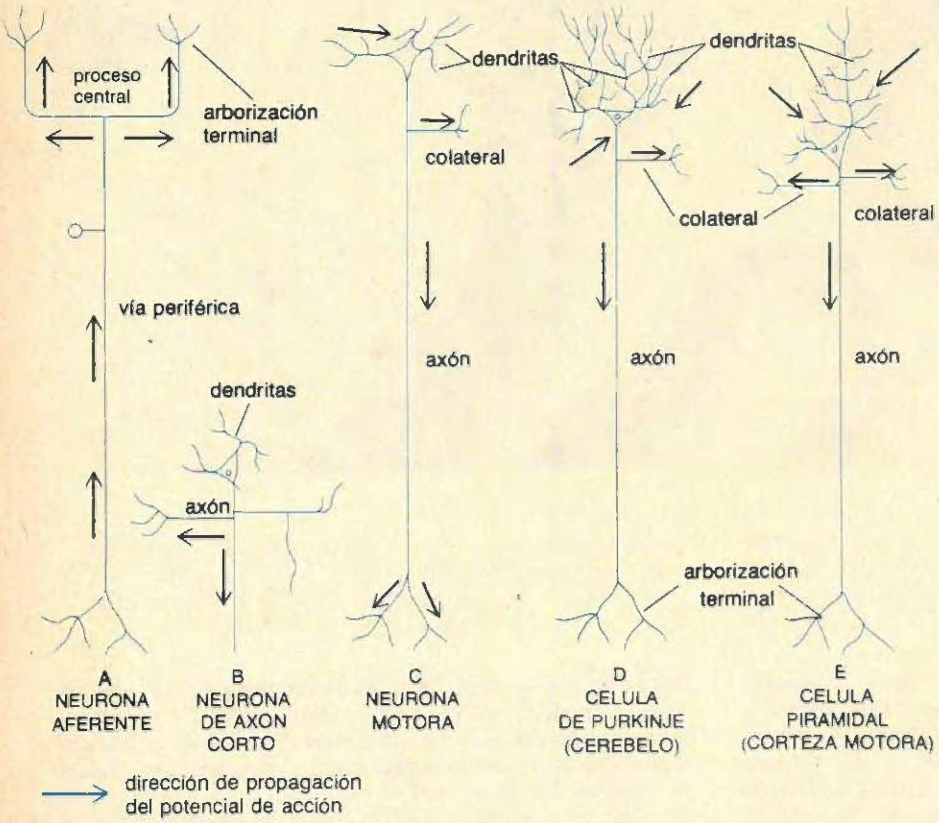


FIGURA 6-22
Ejemplos de neuronas de diferentes formas. Las flechas indican la dirección de propagación del impulso.

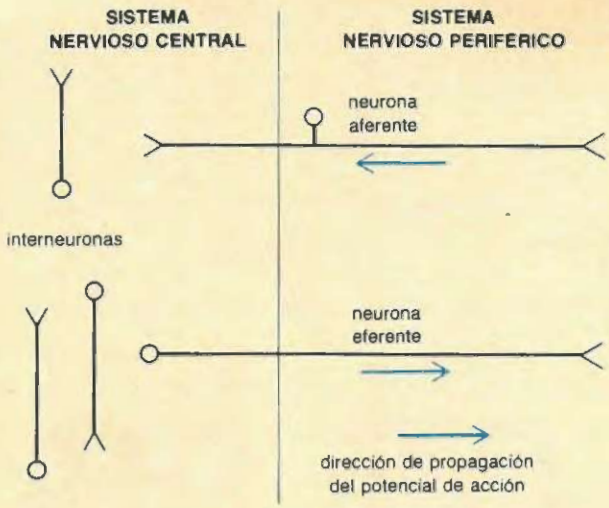


FIGURA 6-23
Tres clases de neuronas. Obsérvese que las interneuronas se encuentran completamente dentro del sistema nervioso central.

Los dispositivos que realizan esta operación son los *receptores*. Son, o bien terminaciones nerviosas periféricas especializadas, o células especiales íntimamente conectadas a ellas. No todas las neuronas poseen regiones receptoras especializadas, sino tan sólo un grupo pequeño de neuronas denominadas neuronas *aferentes*. Existen varios tipos de receptores, cada uno de los cuales es específico, es decir, responde más pronto a una forma de energía que a otras aunque virtualmente todos los receptores pueden ser activados por diferentes formas de energía. Por ejemplo, los receptores del ojo responden normalmente a la luz, pero *pueden* ser activados por un estímulo mecánico intenso, como un golpe en el ojo. Usualmente se requiere más energía para excitar un receptor, cuando se emplea una forma de energía que no es específica. Por otra parte, la mayoría de los receptores son selectivamente sensibles a sus formas específicas de energía. Los receptores olfatorios pueden responder a una concentración hasta de sólo tres o cuatro moléculas odorantes, y los receptores visuales pueden responder a la más pequeña cantidad conocida de luz.

Activación de los receptores: el potencial generador

Describiremos únicamente los mecanismos generales de activación de los receptores y utilizaremos el caso sencillo, en el cual el receptor está constituido por una terminación periférica de la neurona aferente misma y responde a la presión o deformación mecánica. En los capítulos posteriores describiremos otros tipos de receptores, que responden a estímulos tales como la luz, el sonido, el calor, etc. La acción del receptor (en este caso, la transformación de la energía mecánica en energía electroquímica del potencial de acción) se lleva a cabo en el terminal mismo de la neurona aferente, de la parte que carece de cápsula de mielina (Figura 6-24).

Un estímulo mecánico, como la presión, dobla, estira, o presiona la mebrana del receptor, y de alguna manera, tal vez distendiendo los poros de la membrana, aumenta la permeabilidad de la misma. Al aumentar la permeabilidad, los iones cruzan la membrana por sus gradientes eléctrico y de concentración. Aunque estos movimientos de los iones no han sido tan claramente analizados como los asociados con el potencial de acción, parece que los aumentos en la permeabilidad no son selectivos y se aplican a todos los iones pequeños. Los efectos de los cambios en la permeabilidad de la membrana

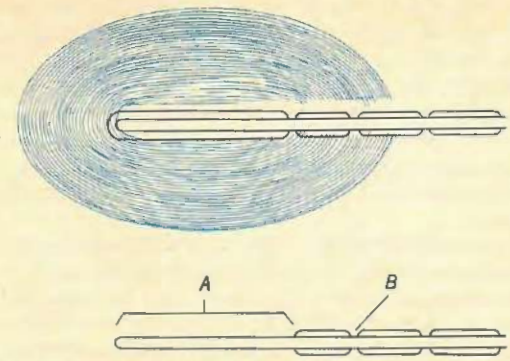


FIGURA 6-24
(*Arriba*) Un mecanorreceptor (corpúsculo de Pacini) en el cual la terminación nerviosa está modificada por las estructuras celulares. (*Abajo*) La terminación nerviosa escueta del mismo mecanorreceptor. El potencial generador aparece en la terminación nerviosa *A*, y el potencial de acción aparece en el primer nudo de la cápsula de mielina *B*. (*Adaptado de Loewenstein.*)

que vamos a describir para el mecanorreceptor, son posiblemente similares para todos los receptores, aunque el mecanorreceptor sea distinto de la neurona.

Recuérdese que el líquido intracelular de todas las células nerviosas tiene una concentración mayor de potasio y una concentración inferior de sodio en comparación con el líquido extracelular, y que la parte interna de una neurona en reposo es aproximadamente 70 mV negativa con respecto a su parte externa. El efecto de un aumento no selectivo en la permeabilidad de la membrana al ser estimulado el receptor, es una difusión neta de un número reducido de iones potasio, hacia la parte externa, y el desplazamiento simultáneo de un número mayor de iones sodio hacia el interior. El resultado es un movimiento neto de carga positiva hacia el interior de la célula, lo cual conduce a un descenso en el potencial de la membrana (despolarización). El movimiento del sodio hacia el interior de la fibra nerviosa desempeña así el papel principal en la despolarización de la terminación nerviosa, en tanto que el potasio y otros iones, tales como el cloruro, tienen un papel menos importante. Esta despolarización inicial del receptor se denomina *potencial generador*. Ocurre en la extremidad del nervio no-mielinizado donde la membrana celular tiene un umbral muy alto; así pues, el potencial generador no puede por sí mismo despolarizar la terminación nerviosa en forma suficiente como para causar allí un potencial de acción. Más bien, la despolarización, esto es, el potencial generador, es conducida por el flujo de corriente local a una distancia corta de la terminación nerviosa, hasta el primer nudo de la cápsula de mielina, donde el umbral de la membrana es más bajo. La magnitud del potencial generador disminuye con la distancia respecto de su sitio de origen (esto vale para todos los potenciales, dado el flujo de corriente local), pero si la cantidad de despolarización que llega al primer nudo es suficiente para llevar la membrana al umbral, se inicia un potencial de acción. El potencial de acción (no el potencial generador) se propaga luego a lo largo de la fibra nerviosa.

Si después de desencadenarse un potencial de acción, la despolarización alcanzada en el primer nudo sobrepasa todavía el nivel de umbral, ocurre otro potencial de acción; mientras el primer nudo esté despolarizado al nivel de umbral, los potenciales de acción continúan desencadenándose y propagándose a lo largo de la membrana de la neurona aferente. En efecto, es mucho más común que los estímulos causen series, o estallidos, de potenciales de acción, y no unidades sueltas.

Los potenciales generadores no son totales o nulos; su amplitud y duración varían con la intensidad del estímulo y otros parámetros que deben comentarse brevemente. Un cambio en el potencial generador se refleja, a través del flujo local de corriente, en un cambio similar en el grado de despolarización alcanzado en el primer nudo. Por causa de esta relación, la amplitud y duración del potencial generador determinan la frecuencia de los potenciales de acción en la neurona aferente.

Antes de estudiar los factores que pueden alterar la amplitud del potencial generador, hemos de destacar el hecho de que los potenciales de acción y los potenciales generadores representan eventos completamente separados. Es el potencial de acción y no el potencial generador el que viaja a lo largo de la fibra nerviosa hasta sus terminaciones. Este último es una respuesta local cuya única función es la de desencadenar el potencial de acción. Las diferencias entre ellos aparecen resumidas en la Tabla 6-2.

TABLA 6-2
Diferencias entre el potencial generador y el potencial de acción

Potencial generador	Potencial de acción
1 Respuesta graduada; la amplitud aumenta al intensificarse la fuerza del estímulo o al crecer la velocidad de aplicación del estímulo.	1 Respuesta total o nula; una vez que la fuerza del estímulo es suficiente para llevar la membrana hasta el umbral, el aumento ulterior en la fuerza del estímulo *no* causa un aumento en la amplitud.
2 Se pueden adicionar; si se presenta un segundo estímulo antes que el potencial generador del primer estímulo haya desaparecido, el potencial generador del segundo estímulo se añade a la despolarización del primero.	2 No se pueden adicionar.
3 No tiene un período refractario.	3 Presenta un período refractario aproximadamente de 1 mseg.
4 Se conduce pasivamente y disminuye en magnitud al aumentar la distancia a través de la fibra nerviosa.	4 Se propaga sin pérdida de amplitud a través de la fibra nerviosa.
5 Su duración varía y es superior a la de 1 a 2 mseg.	5 Su duración es de 1 a 2 mseg.

Amplitud del potencial generador

Dado que la amplitud y duración del potencial generador determinan el número de potenciales de acción iniciados en el primer nudo, son importantes los factores que controlan estos parámetros. Varían con la intensidad del estímulo, tasa de cambio de la aplicación del estímulo, suma de potenciales generadores sucesivos, y adaptación. Nótese que la amplitud del potencial generador determina la *frecuencia* del potencial de acción, esto es, el número de potenciales de acción desencadenados por unidad de tiempo; o determina, sin embargo, la *dimensión* del potencial de acción. Este es total o nulo; su amplitud es siempre la misma a pesar del tamaño del estímulo.

Intensidad y velocidad de la aplicación del estímulo Los potenciales generadores se amplían con una intensidad mayor del estímulo (Figura 6-25) porque los cambios de permeabilidad se incrementan y se intensifican los movimientos iónicos que atraviesan la membrana. La explicación de este fenómeno puede estribar en el aumento del número o tamaño de los poros que permiten al flujo iónico traspasar la membrana. La amplitud del potencial generador se eleva también con una tasa mayor de cambio de aplicación del estímulo. Esto se aplica igualmente a la tasa de suspensión del estímulo. Así pues, aunque al suspenderse el estímulo se esperaría que disminuyeran la amplitud de los potenciales generadores y la tasa de desencadenamiento de potenciales de acción en la neurona aferente, algunos receptores dan origen a una *respuesta de retiro* que constituye una despolarización ulterior de la membrana receptora, lo cual lleva a un desencadenamiento de potenciales de acción.

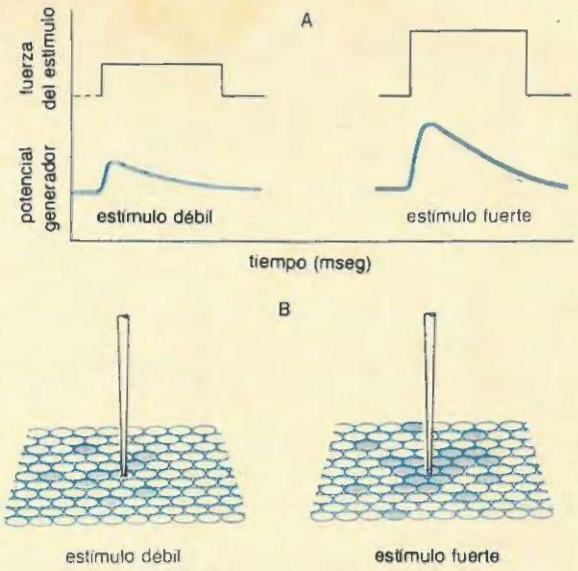


FIGURA 6-25
A Un estímulo débil produce un potencial generador pequeño. La amplitud del potencial generador aumenta al crecer la intensidad del estímulo. B Este aumento en la amplitud posiblemente se debe a que se abre un número mayor de poros en la membrana.

Adición de potenciales generadores Otra forma de modificar la amplitud del potencial generador es la de juntar dos o más de ellos. Esto es posible porque los potenciales generadores son fenómenos graduales, y porque tienen una duración de 5 a 10 milisegundos; pueden durar, sin duda alguna, mientras se aplica el estímulo. Si nuevamente se estimula la terminación nerviosa antes que se extinga el potencial generador originado por un estímulo precedente, se suman los dos potenciales y constituyen un potencial generador mayor único.

Adaptación La *adaptación* es una disminución de frecuencia de los potenciales de acción en la neurona aferente a pesar de la energía constante del estímulo. La adaptación no se debe a la fatiga de los nervios. La fatiga (en el sentido de decaimiento debido al exceso de utilización) no se presenta en la membrana nerviosa. La adaptación ocurre por tres razones: (*1*) La energía del estímulo puede disiparse en los tejidos al pasar a través de ellos para llegar al receptor. Al aumentarse gradualmente la pérdida de energía, disminuye la cantidad de ésta que llega al receptor. Cambia por lo tanto la permeabilidad de la membrana y disminuyen con el tiempo las amplitudes de los potenciales generadores. (2) Con el tiempo puede disminuir la sensibilidad de la membrana receptora de tal

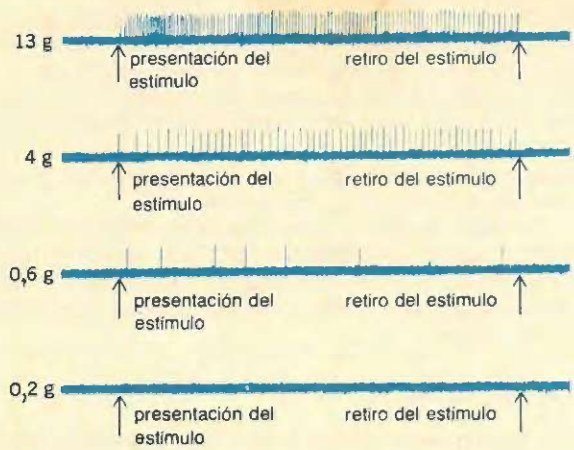


FIGURA 6-26
Potenciales de acción en una sola fibra nerviosa aferente, en respuesta a la aplicación de diversos estímulos de presión constante a la terminación mecanosensitiva del receptor (*Adaptado de Hensel y Bowman.*)

manera que se reduce la amplitud del potencial generador aunque permanezca inalterada la energía que llega al receptor. Estas dos son probablemente las razones más frecuentes de la adaptación. En ambas, la baja frecuencia del potencial de acción se debe a la amplitud baja del potencial generador. (3) Aunque permanezca inalterada la amplitud del potencial generador, puede haber una disminución en la frecuencia de los potenciales de acción en respuesta a un estímulo constante por causa de los cambios de la membrana en el primer nudo. Las verdaderas razones de la adaptación varían según los diferentes tipos de receptor. En la primera línea de la Figura 6-26 puede observarse la adaptación de una neurona aferente en respuesta a la estimulación constante de su terminación mecanorreceptora. Algunos receptores se adaptan completamente de tal manera que a pesar de un estímulo mantenido en forma constante, se detiene la transmisión de los potenciales de acción. En algunos casos extremos, los receptores responden tan sólo una vez a la aplicación o liberación del estímulo. En contraste con estos receptores de rápida adaptación, los tipos de adaptación lenta meramente decaen de una frecuencia alta inicial de potenciales de acción a un nivel inferior que se mantiene luego mientras dura el estímulo.

Resumen La magnitud de determinado potencial generador puede variar con la intensidad del estímulo, tasa de cambio de aplicación del estímulo, adición, adaptación y cesación del estímulo, pero a pesar de estos factores, la amplitud del potencial generador no determina de manera alguna la amplitud de los potenciales de acción en la neurona aferente. Determina, si es del caso, el número de potenciales de acción que han de ocurrir.

Codificación de la intensidad

Somos ciertamente conscientes de las diferentes intensidades del estímulo. ¿En qué forma transmiten los potenciales de acción de amplitud constante la información acerca de la intensidad del estímulo? Una de las formas se relaciona con la frecuencia de los potenciales de acción; el incremento en la intensidad del estímulo significa un potencial generador mayor y una frecuencia más alta de desencadenamiento de potenciales de acción. En la Figura 6-26 se observa el registro de un experimento en que la intensidad incrementada del estímulo se refleja en incremento de la frecuencia del potencial de acción en una sola fibra nerviosa aferente.

Hay un límite superior para esta correlación positiva entre la intensidad del estímulo y la frecuencia del potencial de acción. Cuando la intensidad del estímulo llega a ser muy alta, el potencial generador llega a un máximo, y por parte de ese receptor no puede haber un incremento ulterior en la tasa de desencadenamiento de potenciales de acción. Sin embargo, aunque ese determinado receptor no puede generar una frecuencia superior de potenciales de acción en la neurona aferente, pueden estimularse los receptores de otras ramas de la misma neurona. La mayoría de las neuronas tienen muchas ramificaciones, cada una con un receptor en su terminación, pero los receptores de ramificaciones diferentes no responden con igual facilidad a determinado estímulo; algunos se excitan menos fácilmente y responden tan sólo a estímulos más fuertes. Así pues, al aumentar la intensidad del estímulo, empiezan a responder más y más receptores. Los potenciales de acción generados por estos receptores se propagan a lo largo de la ramificación hasta la fibra nerviosa aferente principal, y si la membrana no es refractaria, aumentan allí la frecuencia de los potenciales de acción.

Además del incremento en la frecuencia con que se activa una sola neurona, se activan también receptores similares de las terminaciones nerviosas de otras neuronas aferentes, al incrementarse la intensidad del estímulo porque los estímulos más fuertes afectan generalmente un área mayor. Por ejemplo, cuando alguien toca ligeramente una superficie con un dedo, el área de la piel que entra en contacto con la superficie es pequeña, y solamente se estimulan los receptores de tal área de la piel. Pero presionando el dedo contra la superficie se aumenta el área de la piel estimulada. Esta "citación" de los receptores a otras células nerviosas adicionales se denomina *reclutamiento*. Estas generalizaciones valen virtualmente para todos los sistemas aferentes: el incremento de intensidad del estímulo es notificado tanto por un aumento en la tasa de desencadenamiento de potenciales de acción en una sola fibra nerviosa como por el reclutamiento de otras neuronas aferentes del área circundante por parte de los receptores.

Mediante los mecanismos expuestos en esta sección, diferentes formas de energía activan receptores específicos para que suministren información acerca del tipo de estímulo, como también de su duración e intensidad. Esta información se transmite luego en la forma de potenciales de acción a lo largo de la neurona aferente. El punto siguiente que ha de considerarse es el mecanismo mediante el cual se transfiere la actividad de una neurona a otra.

Las sinapsis

Una sinapsis es una unión anatómicamente especializada entre dos neuronas, de las cuales una influye con su actividad eléctrica en la excitabilidad de la otra.

La mayoría de las sinapsis ocurre entre los terminales axónicos de una neurona y el cuerpo celular o dendritas de otra. Las neuronas que llevan la información hacia la sinapsis se denominan *neuronas presinápticas*, y las que llevan la información de salida son las *neuronas postsinápticas*. En la Figura 6-27 se observa que, en una vía multineurónica, una sola neurona puede ser postsináptica para un grupo de células y al mismo tiempo presináptica para otro.

Cada neurona postsináptica tiene millares de uniones sinápticas en la superficie de sus dendritas o cuerpo celular de tal manera que la información de centenares de células ner-

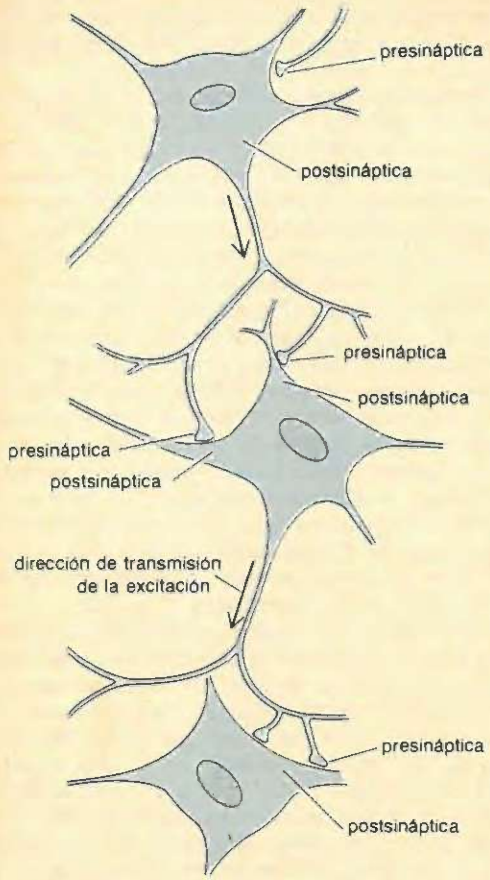


FIGURA 6-27
Una sola neurona, postsináptica con relación a un grupo de células, y presináptica con relación a otro.

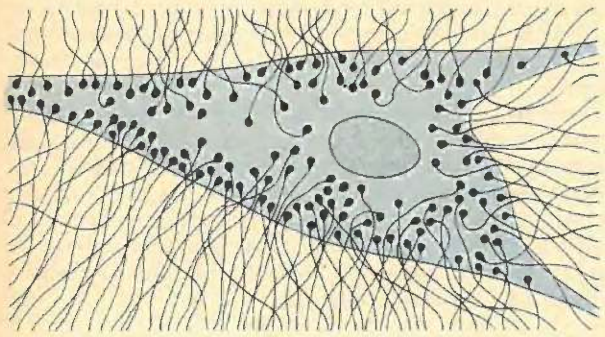


FIGURA 6-28
Terminaciones sinápticas de una neurona.

viosas presinápticas converge hacia ella; en la ilustración diseñada para demostrar esto aparece un número mínimo (Figura 6-28). Una sola neurona motora de la médula espinal recibe probablemente unas 15.000 terminaciones sinápticas y se ha calculado que ciertas neuronas del cerebro reciben aún más. Cada sinapsis activada produce una señal eléctrica tenue, sea excitatoria, sea inhibitoria, que va a la célula postsináptica por muy breve tiempo. La imagen con que quedamos es una de los millares de sinapsis procedentes de muchas células presinápticas diferentes que *convergen* hacia una sola célula postsináptica diferente. El nivel de excitabilidad de esta célula en un momento dado, esto es, la cercanía del potencial de la membrana al umbral depende del número de sinapsis activas en cualquier momento y del número de las excitatorias o inhibitorias. Si la neurona postsináptica llega al umbral y genera una respuesta, los potenciales de acción se transmiten a lo largo de su axón a las ramas terminales, las cuales *divergen* para influir en la excitabilidad de muchas otras células. En la Figura 6-29 se observan las relaciones neurónicas de convergencia y divergencia.

De esta manera, las neuronas postsinápticas funcionan como *integradoras nerviosas;* es decir, su salida refleja la suma de todos los mínimos fragmentos entrantes de información que llega en la forma de entradas sinápticas excitatorias o inhibitorias.

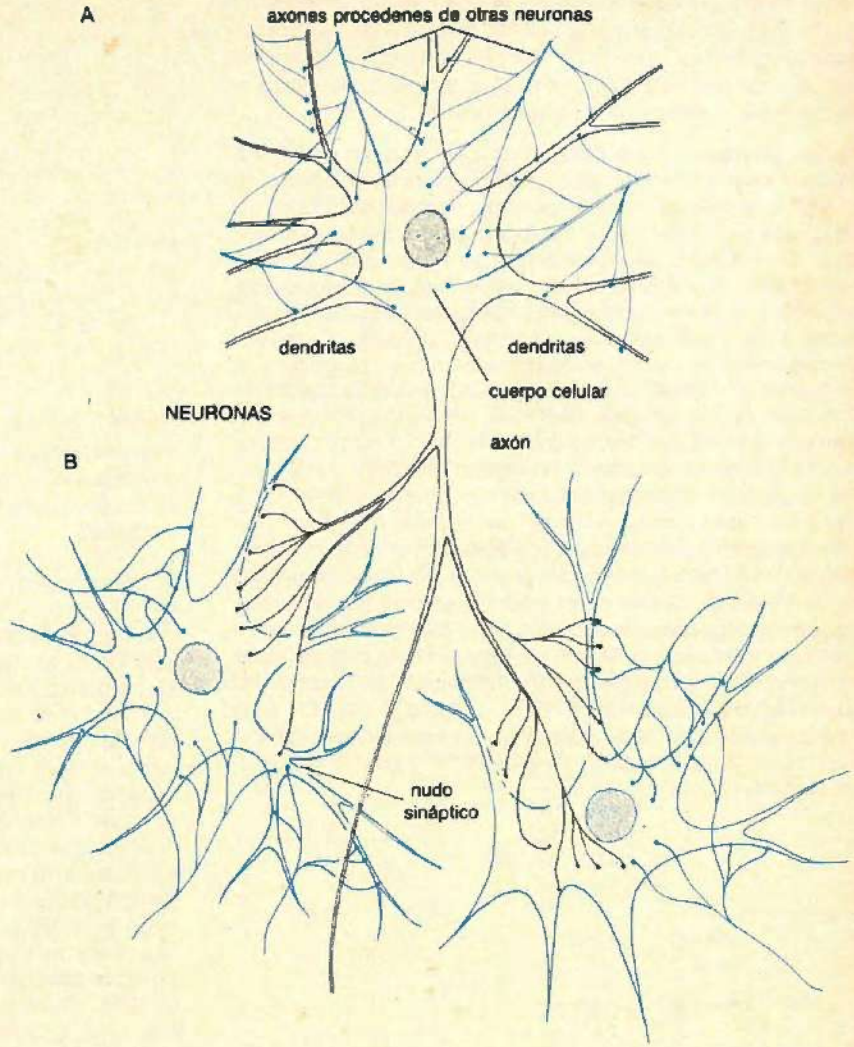
Anatomía funcional

La Figura 6-30 presenta la anatomía de una sola unión sináptica. El terminal axónico de la neurona presináptica termina en una ligera prominencia, el *nudo sináptico*. Un espacio extracelular estrecho, el *espacio sináptico* que separa las neuronas pre y postsinápticas impide la propagación directa del potencial de acción desde la neurona presináptica hasta la célula postsináptica. La información se transmite a través del espacio sináptico por medio de un agente químico (se desconoce en la mayoría de los casos su naturaleza química precisa) almacenado en diminutas vesículas del nudo sináptico, rodeadas de membranas. Cuando un potencial de acción de la neurona presináptica llega al terminal axónico y despolariza el nudo sináptico, se liberan del nudo sináptico al espacio sináptico cantidades muy pequeñas del transmisor químico. Poco se sabe acerca de los eventos que aparean los potenciales de acción de la membrana de la célula presináptica con la secreción de la sustancia transmisora. Liberado de las vesículas, el transmisor se difunde a través del espacio sináptico y se combina con los sitios receptores[1] de la parte de la célula postsináptica que se encuentra directamente debajo del nudo sináptico (*membrana subsináptica*). La combinación del transmisor con los sitios receptores causa cambios en las propiedades de la permeabilidad de la membrana subsináptica y en el potencial de la membrana de la célula postsináptica. Hay una demora entre la excitación del terminal nervioso de la neurona presináptica y los cambios en el potencial de la membrana de la célula postsináptica; dura menos de 1/1.000 de segundo y se denomina *retraso sináptico*. Su duración constituye una función del mecanismo de liberación que permite a la sustancia transmisora salir del nudo sináptico puesto que el tiempo que necesita el transmisor para difundirse a través del espacio sináptico es insignificante. La actividad sináptica llega a su fin cuando el transmisor se transforma químicamente en una sustancia ineficaz, o se difunde simplemente partiendo de los sitios receptores, o lo aprehende nuevamente el nudo sináptico.

Sinapsis excitatoria Los dos tipos diferentes de sinapsis, excitatoria e inhibitoria, se clasifican por su efecto en las células postsinápticas. Cuando se activa la sinapsis excitatoria, aumenta la probabilidad de que el potencial de la membrana de la célula postsináptica alcance el umbral y de que la célula afronte un potencial de acción. Aquí el efecto de la combina-

[1] Permítasenos advertir nuevamente al lector que no debe confundir el término "sitio receptor" (que denota una configuración molecular de la membrana con la cual se combinan los transmisores químicos) con los receptores aferentes descritos en la sección anterior.

FIGURA 6-29
A Convergencia de la entrada nerviosa.
B Divergencia de la salida nerviosa.



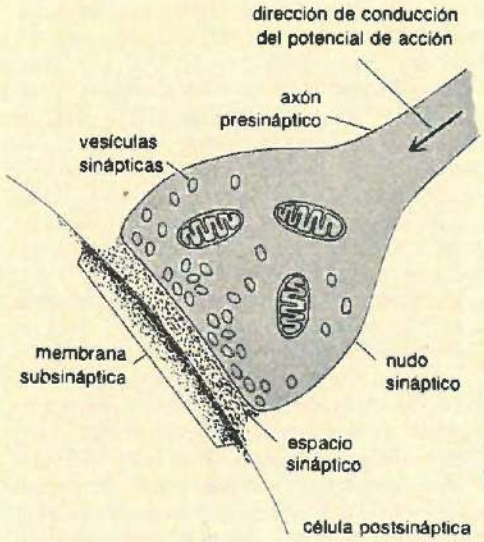


FIGURA 6-30
Una sinapsis.

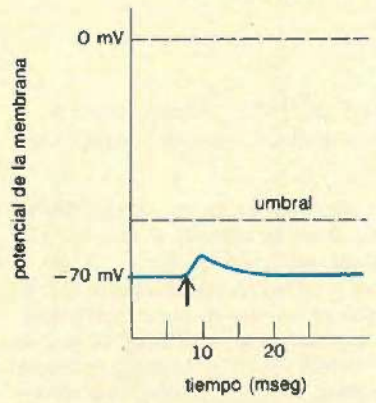


FIGURA 6-31
Potencial postsináptico excitatorio (PPSE). La flecha señala la estimulación de la neurona presináptica. Obsérvese el corto retraso sináptico antes que responda la célula postsináptica.

ción de sitios receptores del transmisor químico es el de incrementar la permeabilidad de la membrana subsináptica a los iones cargados positivamente de tal manera que queden libres de desplazarse según las fuerzas eléctricas y químicas que operan sobre ellos. No se conocen los mecanismos responsables del incremento de permeabilidad.

En la membrana subsináptica de las sinapsis excitatorias ocurre el movimiento simultáneo de un número relativamente pequeño de iones potasio que salen de la célula y un número mayor de iones sodio que entran. El movimiento *neto* de iones positivos va hacia el interior de la neurona lo cual despolariza ligeramente la célula postsináptica. Este cambio de potencial,

denominado *potencial postsináptico excitatorio* (PPSE),[1] acerca más la membrana al umbral (Figura 6-31). El PPSE como el potencial generador del receptor, es un potencial local que se propaga en forma pasiva; su única función es la de ayudar a desencadenar el potencial de acción.

Sinapsis inhibitoria La activación de una sinapsis inhibitoria produce cambios en la célula postsináptica que reducen la probabilidad de que la célula inicie un potencial de acción. En las sinapsis inhibitorias, la combinación del transmisor químico con los sitios receptores que se encuentran sobre la membrana subsináptica cambia también la permeabilidad de la membrana, pero se incrementan solamente las permeabilidades a los iones potasio y cloruro, no al sodio. La mayor permeabilidad al potasio es responsable de los cambios que se operan en el potencial de la membrana, asociados con la activación de una sinapsis inhibitoria. Se anotó antes que si la membrana fuera permeable únicamente a los iones potasio, el potencial de la membrana en reposo equivaldría al potencial de equilibrio del potasio; es decir, el potencial de la membrana en reposo sería – 90 mV en lugar de – 70 mV. La permeabilidad incrementada al potasio en una sinapsis inhibitoria activada hace que la célula postsináptica se asemeje a la célula hipotética que es permeable tan sólo a los iones potasio. En consecuencia, el potencial de la membrana se acerca más a un verdadero potencial de equilibrio del potasio. Esta negatividad incrementada (hiperpolarización) es un *potencial postsináptico inhibitorio* (PPSI)[2] (Figura 6-32). En esta forma, cuando es una neurona opera una sinapsis inhibitoria, el potencial de su membrana se aparta todavía más del nivel del umbral.

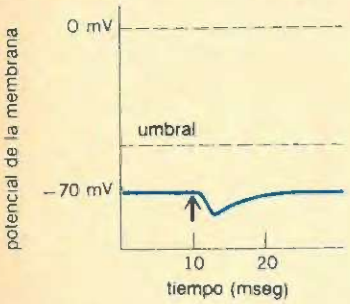


FIGURA 6-32

Potencial postsináptico inhibitorio (PPSI). La flecha señala la estimulación de la neurona presináptica. Obsérvese el corto retraso sináptico.

El aumento de permeabilidad a los iones cloruro disminuye la probabilidad de que la célula alcance el umbral, y la razón consiste en que así se aumenta la tendencia de la membrana a permanecer en el potencial de reposo porque el potencial de equilibrio del cloruro es muy cercano al potencial de la membrana en reposo. La mayor permeabilidad al cloruro es importante cuando los PPSE y los PPSI llegan a la célula postsináptica en forma simultánea porque la estabilización de la membrana en su potencial de reposo hace menos probable que ella se desplace hacia el umbral.

Activación de la célula postsináptica

Un hecho característico que hace posible la integración postsináptica consiste en que, en la mayoría de las neuronas, un

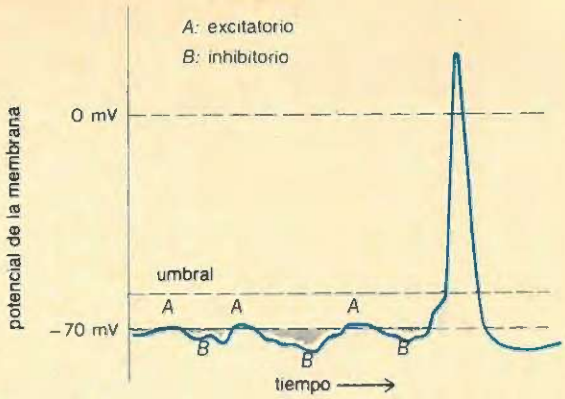


FIGURA 6-33

Registro intracelular de una célula presináptica cuando (*A*) predomina la actividad sináptica excitatoria, y la célula se encuentra en estado de facilitación y (*B*) predomina la actividad sináptica inhibitoria.

evento sináptico excitatorio no basta por sí mismo para cambiar el potencial de la membrana de la neurona postsináptica de su nivel de reposo al umbral; es decir, se calcula que un solo PPSE en una neurona motora es sólo de 0,5 mV mientras se requieren cambios hasta de 25 mV para despolarizar la membrana de su nivel de reposo hasta el umbral. Dado que un solo evento sináptico no lleva la membrana postsináptica hasta el nivel de umbral, un potencial de acción no puede iniciarse sino mediante los efectos combinados de muchas sinapsis. Entre los millares de sinapsis de cualquier neurona, probablemente hay centenares que están activos en forma simultánea (o por lo menos suficientemente cercanos en el tiempo para que los efectos de eventos sinápticos posteriores ocurran antes que desaparezcan los cambios de potencial causados por la primera), y el potencial de la membrana de la neurona postsináptica en cualquier momento es el resultado de toda la actividad sináptica que la afecta en ese momento. Hay una despolarización general de la membrana hacia el umbral cuando predomina la actividad sináptica excitatoria (lo cual se denomina *facilitación*) e hiperpolarización cuando predomina la inhibición (Figura 6-33).

Hagamos un experimento simplificado para ver cómo interactúan dos PPSE, dos PPSI, o un PPSE y un PPSI (Figura 6-34). Supongamos que hay tres entradas sinápticas a la célula postsináptica; *A* y *B* son sinapsis excitatorias y *C* inhibitoria. Hay estimuladores en los axones para *A*, *B* y *C* de tal manera que puede activarse cada una de las tres entradas en forma individual. Se coloca en la neurona postsináptica un electrodo muy fino y se lo conecta para registrar el potencial de la membrana. En la parte I del experimento probaremos la interacción de dos PPSE estimulando el punto *A*, y luego, un poco después, estimulando nuevamente el punto *A*. En la parte I de la Figura 6-34 se observa que no se presenta interacción alguna entre los dos PPSE. La razón consiste en que el cambio operado en el potencial de la membrana, asociado con un PPSE, es de duración más o menos corta. En un máximo de 100 milisegundos regresan a su punto normal las propiedades de la membrana sináptica, y el exceso de carga positiva de la célula sale nuevamente hacia el líquido extracelular. Al momento de estimular nuevamente el axón *A*, la célula postsináptica ha regresado a su condición de reposo. En la parte II del experimento, se estimula nuevamente el axón *A* antes que haya desaparecido el efecto del primer estímulo, y el cambio del potencial a causa de la segunda estimulación del axón *A*, puede agregarse al PPSE causado por la primera. Se suman los dos potenciales sinápticos, y por

[1] y [2] Estos se denominan en inglés EPSP y IPSP que son las siglas aceptadas internacionalmente.

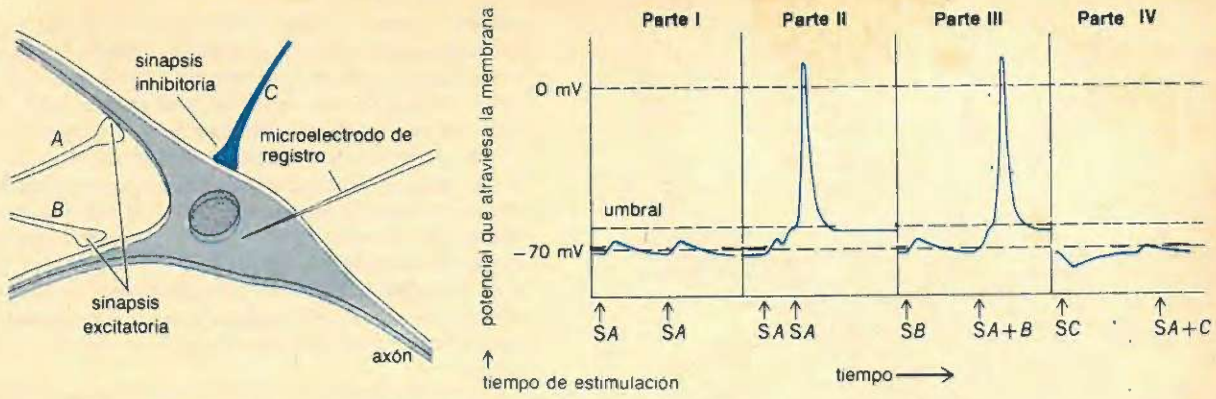


FIGURA 6-34
Interacción de los PPSE y los PPSI en la neurona postsináptica.

deberse tal adición a la estimulación sucesiva de la misma fibra presináptica, se denomina *adición temporal*. En la parte III se estimulan simultáneamente los axones *A* y *B*. El cambio del potencial atribuible a la actividad de la sinapsis *B* puede agregarse al PPSE causado por la actividad de la sinapsis *A*. Se suman los dos PPSE, y por originarse en lugares diferentes de la neurona postsináptica, ésta se denomina *adición espacial*. La adición de los PPSE puede llevar la membrana a su umbral de tal manera que se inicie un potencial de acción. Hasta aquí hemos probado solamente los patrones de interacción de las sinapsis excitatorias. ¿Qué sucede si se activan una sinapsis excitatoria y otra inhibitoria de tal manera que sus efectos ocurran en la célula postsináptica en forma simultánea? Dado que el PPSE y el PPSI se deben al movimiento de iones diferentes, no se eliminan exactamente el uno al otro, y hay una ligera despolarización (Figura 6-34, parte IV). Los potenciales inhibitorios pueden presentar asimismo adición temporal y espacial.

En los ejemplos anteriores nos referimos al umbral de la neurona postsináptica. Sin embargo, el hecho es que diferentes partes de una neurona tienen umbrales diferentes. El cuerpo celular neurónico y las ramas dendríticas mayores alcanzan el umbral cuando se despolariza su membrana aproximadamente 25 mV respecto del nivel de reposo, pero en muchas células el *segmento inicial* [aquella parte del cuerpo celular neurónico de donde parte el axón, más la primera parte, carente de mielina, del axón mismo (Figura 6-21)] tiene un umbral que es menos de la mitad de aquel.

Como se explicó ya, la membrana subsináptica se despolariza en una sinapsis excitatoria activada, y se hiperpolariza en una sinapsis inhibitoria activada. Mediante los mecanismos del flujo local de corriente descritos anteriormente, la corriente fluye a través del citoplasma partiendo de una sinapsis excitatoria con dirección a una sinapsis inhibitoria (Figura 6-35). En esta forma, todo el cuerpo celular, incluyendo el segmento inicial, llega a despolarizarse ligeramente durante la activación de una sinapsis exitatoria, y a hiperpolarizarse ligeramente durante la activación de una sinapsis inhibitoria. En las células en que el umbral del segmento inicial es más bajo que el de sus dendritas y cuerpo celular, se activa primero el segmento inicial cuando quiera que se suman suficientes PPSE, y el potencial de acción que se origina allí se propaga tanto por el axón como nuevamente por el cuerpo celular.

Los eventos sinápticos tienen una duración más de 10 veces superior a la de los potenciales de acción. En el evento de hallarse el segmento inicial todavía despolarizado por encima del umbral después de haberse desencadenado un potencial de acción y haberse terminado el período refractario, ocurre un segundo potencial de acción. En efecto, mientras mayor es la despolarización debida a los eventos sinápticos, tanto mayor es el número de potenciales de acción desencadenados (hasta el límite impuesto por la duración del período refractario absoluto). Las respuestas neurónicas se presentan casi siempre en la forma de estallidos o series de potenciales de acción.

La importancia del umbral más bajo del segmento inicial puede demostrarse si suponemos, por un momento, que el umbral fuera el mismo en toda la extensión de la neurona, de tal manera que se pudiera iniciar un potencial de acción con

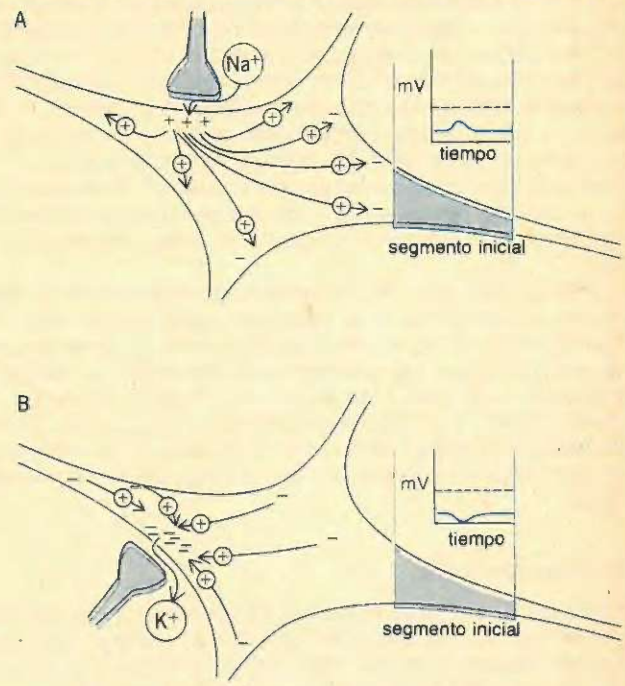


FIGURA 6-35
Comparación de sinapsis excitatoria (A) e inhibitoria (B) en que se observa la dirección del flujo de la corriente a través de la célula postsináptica luego de la activación sináptica. A La corriente fluye a través del citoplasma de la célula postsináptica, alejándose de la sinapsis excitatoria y despolarizando la célula. B La corriente fluye a través del citoplasma de la célula postsináptica hacia una sinapsis inhibitoria, hiperpolarizando la célula. Las flechas indican la dirección del flujo de iones positivos.

FIGURA 6-36
Entrada sináptica a una neurona.

igual facilidad en cualquier punto del cuerpo celular o de las dendritas. En la Figura 6-36 la mayor entrada a la célula es claramente inhibitoria, pero en el ángulo superior izquierdo se agrupan tres sinapsis excitatorias activas. En este solo punto hay movimiento de iones sodio que entran a una parte relativamente pequeña de la célula. Si esta región estrecha tuviera un umbral bajo, podría iniciarse en este sitio un potencial de acción y pasar a toda la membrana celular, a pesar de ser inhibitoria la mayor parte del estímulo de la célula. Este posible sesgo de la actividad de la célula a causa de la agrupación de sinapsis se reduce en gran manera por el hecho de que el segmento inicial opera para promediar toda la entrada sináptica.

Por el otro lado de la moneda, aquellas sinpasis que siguen inmediatamente al segmento inicial tienen una influencia mayor en la actividad celular que las de los extremos de las dendritas, y así, la localización sináptica suministra un mecanismo para dar a las diferentes entradas una mayor o menor influencia en la salida postsináptica de la célula. Debe anotarse finalmente que en algunas células, los potenciales de acción pueden iniciarse en regiones distintas del segmento inicial.

Transmisores químicos

Como se expuso anteriormente, las neuronas presinápticas influyen en las neuronas postsinápticas tan sólo por medio de los transmisores químicos. Esta sección enumera algunos de los hechos más importantes relacionados con ellos.

1 Parece haber muchos transmisores sinépticos diferentes. Sin embargo, todas las terminaciones sinápticas de una sola célula presináptica liberan probablemente el mismo. Algunas de las sustancias consideradas como transmisores son la acetilcolina, norepinefrina, el ácido aminobutírico – γ (GABA), serotonina, y dopamina. Sus papeles específicos se describirán en forma más detallada en capítulos posteriores.

2 Las sinapsis pueden operar tan sólo en una dirección porque todo el transmisor está almacenado en un solo lado del espacio sináptico y todos los sitios receptores se hallan al otro lado. Esto contrasta con los potenciales de acción que pueden viajar a lo largo de una fibra nerviosa en cualquier dirección. A causa de la conducción de una sola dirección a través de las sinapsis, los potenciales de acción pasan a través del sistema nervioso en una sola dirección.

3 El transmisor químico continúa combinándose con los sitios receptores que se encuentran sobre la membrana subsináptica hasta quedar inactivado por la combinación química con otra sustancia, ser aprehendido nuevamente por las terminaciones presinápticas, o difundirse simplemente partiendo de la región sináptica. En algunos casos, la sustancia transmisora no desaparece inmediatamente del sitio receptor, y una sola descarga de impulsos en las fibras presinápticas causa un desencadenamiento prolongado en la neurona postsináptica.

4 Las sinapsis son vulnerables a muchos fármacos y toxinas que pueden modificar la síntesis, almacenamiento, liberación, inactivación, o utilización de la sustancia transmisora, o bloquear los sitios receptores de la membrana subsináptica para impedir la combinación con el transmisor. Por ejemplo, la toxina producida por el bacilo del tétano actúa en las sinapsis inhibitorias sobre la neurona motora, presumiblemente bloqueando los sitios receptores. Esto elimina la entrada inhibitoria a la neurona motora, y permite la influencia descontrolada de las entradas excitatorias, conduciendo así a la espasticidad y tensiones musculares. Los espasmos de los músculos de la quijada que aparecen en los comienzos de la enfermedad, dan lugar a que en inglés se la llame comúnmente "quijada cerrada".

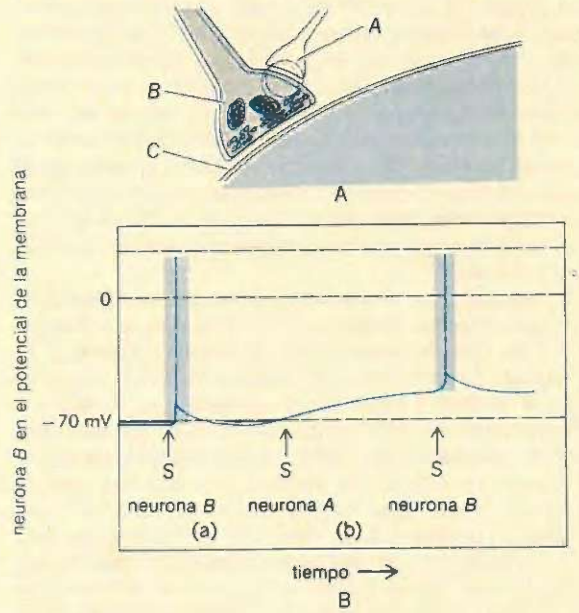


FIGURA 6-37
A Inhibición presináptica. B Amplitud del potencial de acción en el nudo sináptico: (a) en forma normal y (b) durante la inhibición presináptica.

Inhibición presináptica

Se habló ya de una forma en que puede ejercerse la influencia inhibitoria en la neurona postsináptica, a saber, la activación de una sinapsis inhibitoria. Este tipo de inhibición hiperpolariza la célula postsináptica, deprimiendo en consecuencia *toda* la información que llega a la célula. Un segundo tipo de influencia inhibitoria, llamada *inhibición presináptica*, proporciona un medio mediante el cual pueden alterarse en forma selectiva ciertas entradas a la célula postsináptica. En la inhibición presináptica no se deprime necesariamente la cé-

lula postsináptica; más bien, su potencial de la membrana es determinado por un grupo diferente de entradas sinápticas y, por lo tanto, por diferentes fracciones de información.

La inhibición presináptica funciona afectando la transmisión en una sola sinapsis excitatoria. En las sinapsis excitatorias, la cantidad de transmisor químico liberada del nudo sináptico se relaciona directamente con la amplitud del potencial de acción del terminal axónico, y a su vez, la magnitud del PPSE resultante en la célula postsináptica, se relaciona directamente con la cantidad de transmisor químico liberado. En otros términos, una sinapsis excitatoria es menos efectiva si se deprime la amplitud del potencial de acción del terminal presináptico. [Los potenciales de acción tienen generalmente una amplitud aproximada de 100 mV (– 70 a + 30 mV).] Esto se lleva a cabo en la inhibición presináptica por medio de una unión sináptica entre una neurona (neurona *A*, Figura 6-37) y el nudo sináptico de otra (neurona *B*). Al activarse, la sinapsis despolariza ligeramente la membrana del nudo sináptico de la neurona *B*. La despolarización no es de dimensiones suficientes para causar un potencial de acción en la neurona *B*; simplemente acerca el potencial de la membrana del nudo sináptico al umbral, y reduce la amplitud de los potenciales de acción cuando se activa la neurona *B*. Se disminuye, por lo tanto, la cantidad de transmisor químico liberado del nudo sináptico de la neurona *B*, se reducen los cambios de permeabilidad operados en la célula postsináptica (neurona *C*), disminuye la magnitud del PPSE, y la neurona *C* quedará menos sujeta al influjo de las entradas de la neurona *B*. Nótese que este fenómeno proporciona una excepción a la regla de que los potenciales de acción son siempre los mismos a todo lo largo de la fibra nerviosa.

Comunicación neuroefectora

Para completar el análisis de los pasos que comprende el control nervioso debemos mencionar, al menos, la comunicación neuroefectora. Las neuronas eferentes inervan las células musculares o glandulares. La información se transmite de los axones a estas células efectoras por medio de transmisores químicos. Cuando un potencial de acción llega a las partes terminales de un axón, causa la liberación del transmisor, el cual se difunde a la célula efectora y altera su actividad. Las estructuras de estos terminales axónicos y sus relaciones anatómicas con las células efectoras varían según el tipo de célula efectora; una descripción más detallada se hará en los siguientes capítulos. Los transmisores neuroefectores están bien caracterizados (a diferencia de los transmisores sinápticos); son, o acetilcolina o norepinefrina.

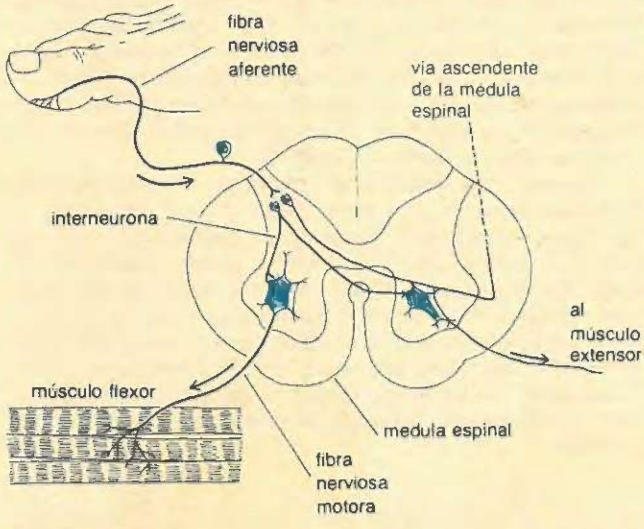


FIGURA 6-38
Vía refleja de flexión o retiro. Las flechas indican la dirección de propagación del impulso.

Patrones de actividad nerviosa

El objetivo de esta sección consiste en ilustrar mediante unos cuantos ejemplos específicos los grados variables de complejidad que presentan los sistemas de control nervioso y repasar los mecanismos nerviosos presentados en las secciones anteriores de este capítulo. Comenzamos con uno de los reflejos más simples–el reflejo de flexión.

El reflejo de flexión

La secuencia de eventos provocados por un estímulo doloroso aplicado al dedo del pie lleva a retirar éste de la fuente de daño; éste es un ejemplo del reflejo de flexión o de retiro (Figura 6-38). Los receptores del dedo del pie reciben estimulación, y transforman la energía del estímulo en energía electroquímica de potenciales de acción en las neuronas aferentes. La información acerca de la intensidad del estímulo es codificada tanto por la frecuencia de los potenciales de acción de las fibras aferentes individuales como por las diferentes fibras aferentes activadas. Las fibras aferentes se ramifican después de entrar a la médula espinal, terminando cada rama en una unión sináptica con otra neurona. En el reflejo de flexión, las segundas neuronas de la vía son interneuronas. Por hallarse las interneuronas diseminadas entre los miembros aferentes y eferentes del arco reflejo, el de flexión es uno de los *reflejos polisinápticos* que constituyen una amplia categoría.

Las ramas de neuronas aferentes desempeñan funciones diferentes. (*1*) Algunas ramas forman sinapsis con interneuronas cuyas prolongaciones llevan la información a centros cerebrales superiores; es solamente después de llegar al cerebro la información transmitida por estas vías cuando se experimenta la correlación consciente del estímulo, o sea, la sensación de dolor. (*2*) Otras ramas forman sinapsis con diferentes interneuronas que, a su vez, forman sinapsis sobre neuronas eferentes que inervan músculos flexores. Al activarse estos músculos, causan la flexión (doblamiento) del tobillo, y el retiro del pie para apartarlo del estímulo. Si éste es muy intenso y la descarga aferente es de frecuencia muy alta es grande el número de neuronas motoras en la zona de descarga y se activan los músculos de otras uniones de tal manera que en la respuesta a un estímulo fuerte, se doblan también la rodilla y el muslo. Al apartarse del estímulo la pierna lesionada, se extiende más fuertemente la otra pierna para soportar el peso adicional del cuerpo. Esta implicación del miembro opuesto se denomina *reflejo extensor cruzado*.

Otras ramas todavía de las neuronas aferentes activan las interneuronas que inhiben las neuronas motoras de músculos antagónicos cuya actividad se opondría a la flexión de reflejo (inervación recíproca). En este caso, se inhiben las neuronas motoras que inervan los músculos extensores del pie (tobillo) y de la pierna.

Las redes nerviosas activadas en el reflejo de flexión se hallan entre las más sencillas que posea el hombre, aunque la respuesta de reflejo goza de dirección y coordinación. La flexión del pie para apartarlo del estímulo retira los receptores de la fuente de estímulo, y se previene así una lesión posterior (ejemplo de retroalimentación negativa). La dirección de la respuesta refleja es independiente de la sensación de dolor porque en el hombre normal tal retiro ocurre antes de experi-

mentarse la sensación de dolor. En efecto, la respuesta refleja puede provocarse todavía después de haberse cortado las vías de la médula espinal que transmitirían normalmente hasta el cerebro la información aferente. Una característica importante de este tipo de sistema de control es la de que la respuesta observada varía con la intensidad del estímulo (entre el umbral y la máxima intensidad del estímulo). En general, los niveles bajos de estimulación conducen a respuestas localizadas en el área de aplicación del estímulo mientras los niveles superiores de estimulación causan respuestas más extendidas (y aún opuestas). Por lo tanto, utilizando otro ejemplo, cuanto más caliente esté un objeto, tanto más intensa es la respuesta al tocarlo; primero se retira simplemente el dedo; si está más caliente se apartan la muñeca y el brazo; si está todavía más caliente, la persona salta lejos lanzando exclamaciones.

El reflejo de flexión demuestra la operación coordinada y funcional de un arco reflejo, pero no representa todas las partes del sistema nervioso que pueden comprender los sistemas de control nervioso.

Deglución

El acto de deglución se realiza mediante la interacción coordinada de unos 20 músculos cuyas neuronas eferentes tienen sus cuerpos celulares en la parte inferior del cerebro. Si ha de desplazarse el alimento de la boca al estómago, deben contraerse los músculos de la garganta y el esófago (Figura 12-7) en una secuencia temporal precisa, contrayéndose primero los músculos superiores para impeler hacia abajo el alimento, mientras se relajan las regiones inferiores del esófago para permitir la entrada del alimento. Después de entrar éste a tales regiones inferiores, deben contraerse allí los músculos para que descienda todavía más el alimento. Las contracciones de las regiones superiores deben continuar durante este tiempo para evitar un regreso ascendente del alimento. Y mientras se produce un acto de deglución, las vías respiratorias necesitan protección a fin de que el alimento no tome su camino. A efectos de contraerse cada uno de estos músculos se requiere la activación de las neuronas motoras específicas de ellos. Según esto, la deglución exige una secuencia ordenada de excitación de muchas neuronas.

De esta manera, un solo estímulo breve desencadena una serie de respuestas que pueden durar más de 10 seg. Más todavía, una vez iniciado, el curso de la deglución es ajeno a la afección por parte de cualquier estímulo sensitivo ulterior. Piénsese en el contraste con el reflejo de flexión en el cual el estímulo induce una respuesta muy breve y casi simultánea. Es evidente que tiene que existir una red mucho más compleja de neuronas interactuantes incorporadas al reflejo de deglución, que aseguren la secuencia temporal de la respuesta. En cierto sentido, sin embargo, la deglución constituye un reflejo menos complejo que el de flexión en cuanto aquél provoca una respuesta total o nula estereotipada cuyo patrón y magnitud no se alteran por la intensidad del estímulo.

Movimientos respiratorios

El sistema de control que media en los movimientos respiratorios tiene un componente que difiere cualitativamente de cualquiera de los que se hallan en el reflejo de flexión y en la deglución, a saber, un grupo de neuronas cuyas membranas manifiestan una rítmica despolarización espontánea; es decir, la membrana, en ausencia de cualquier entrada externa, se despolariza en forma rítmica hasta el nivel de umbral y desencadena potenciales de acción. Esto probablemente ocurre a causa de un cambio gradual en las permeabilidades de la membrana, ya de aumento para el sodio, ya de disminución para el potasio. Estas neuronas que son las claves en el control de la respiración se hallan fuertemente sujetas a la influencia de la entrada aferente, pero dicha entrada opera únicamente sobre un ritmo básico que se genera en forma espontánea. La despolarización espontánea de neuronas tales como éstas proporciona al sistema nervioso una especie de "relojes biológicos" que pueden ser de importancia considerable en otras actividades rítmicas, incluyendo el ciclo del sueño y la vigilia, el ciclo de reproducción, las variaciones diarias en la secreción hormonal, etc. El problema de la actividad espontánea de las neuronas puede ser, por encima de todo, básico para el concepto personal acerca del hombre, y tal punto se tratará nuevamente en el Capítulo 18.

Esto cierra nuestro análisis de las características funcionales del sistema nervioso, y volvemos ahora a la descripción de su anatomía.

SECCION C
DIVISIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

Recuérdese que el cerebro y la médula espinal constituyen el sistema nervioso central y que las prolongaciones nerviosas que conectan dichas estructuras con los receptores, músculos y glándulas forman el sistema nervioso periférico. Estas prolongaciones nerviosas pueden todavía clasificarse en división aferente y eferente del sistema nervioso periférico.

Sistema nervioso periférico: división aferente

Las neuronas aferentes llevan información de los receptores de la periferia al sistema nervioso central. Sus cuerpos celulares están fuera pero contiguos al cerebro y médula espinal. De la región del cuerpo celular parte una larga prolongación del sistema nervioso central para inervar los receptores; por lo común, la prolongación se ramifica varias veces al acercarse a su destino, inervando cada rama un receptor. Una segunda prolongación pasa del cuerpo celular al interior del sistema nervioso central donde se ramifica; estas ramificaciones terminan en las uniones sinápticas con otras neuronas.

Las neuronas descritas en la sección de este capítulo dedicada a los receptores son típicas neuronas aferentes, y así son las neuronas que constituyen las vías aferentes de los reflejos de flexión y deglución. Sin importar que el estímulo inicial sea una punzada en la piel, un estiramiento del músculo esquelético, una distensión del intestino, o un sonido fuerte, los potenciales de acción que pasan la información al sistema nervioso central viajan a lo largo de neuronas que son estructuralmente muy similares. Estas constituyen la división aferente del sistema nervioso periférico.

Las neuronas aferentes se denominan a veces *neuronas aferentes primarias* o *de primer orden* porque son las primeras células en activarse dentro de las cadenas de neuronas sinápticamente unidas que manejan la información de entrada. Se denominan también a menudo neuronas sensitivas pero nosotros vacilamos en utilizar este término porque implica que la información transmitida por estas neuronas está destinada a llegar a la conciencia, lo cual no siempre es cierto. Por ejemplo, no tenemos conciencia alguna de nuestra presión sanguínea aunque tengamos receptores sensibles a esta variable.

Sistema nervioso periférico: división eferente

La división eferente es más complicada que la aferente, y se subdivide en un *sistema nervioso somático* y en un *sistema*

nervioso autónomo. Aunque tal división se justifica por muchas diferencias anatómicas y fisiológicas, la distinción más sencilla entre las dos consiste en que el sistema nervioso somático inerva el músculo esquelético, y el sistema nervioso autónomo inerva el músculo liso y el cardíaco, y asimismo las glándulas. En la Tabla 6-3 aparecen enumeradas otras diferencias.

TABLA 6-3
Diferencias entre los sistemas nerviosos somático y autónomo

Sistema nervioso somático	Sistema nervioso autónomo
1 Sus fibras no hacen sinapsis una vez que han salido del sistema nervioso central.	1 Sus fibras hacen sinapsis una vez en los ganglios después de salir del sistema nervioso central.
2 Termina en el músculo esquelético.	2 Termina en los músculos liso o cardíaco o en las glándulas.
3 Siempre conducen a la excitación del órgano efector.	3 Puede conducir a la excitación o inhibición del órgano efector (véase el texto).

Sistema nervioso somático

La división somática del sistema nervioso periférico está constituida por todas las fibras que van del sistema nervioso central a las células del músculo esquelético. Los cuerpos celulares de estas neuronas se hallan localizados en grupos dentro del cerebro y de la médula espinal; sus axones mielinizados, de amplio diámetro, salen del sistema nervioso central y pasan directamente, esto es, sin sinapsis alguna, a las células del músculo esquelético. La sustancia transmisora liberada por estas neuronas es la *acetilcolina*. Dado que la actividad de las neuronas eferentes somáticas causa contracción en las células del músculo esquelético que inervan, tales neuronas reciben a menudo el nombre de *neuronas motoras*. Estas pueden ser objeto de activación por parte de los mecanismos reflejos locales, como sucede en el reflejo de flexión, o pueden ser activadas por las vías que descienden de los centros cerebrales superiores, pero en cualquiera de los dos casos, su excitación conduce siempre a la *contracción* de las células del músculo esquelético; no existen en absoluto neuronas motoras somáticas *inhibitorias*.

Sistema nervioso autónomo

Las fibras de la división autónoma del sistema nervioso periférico inervan las células de los músculos cardíaco y liso o las glándulas. Las diferencias anatómicas y fisiológicas dentro del sistema nervioso autónomo constituyen la base de una subdivisión más, en los componentes *simpático* y *parasimpático* (Tabla 6-4). Las dos divisiones salen del sistema nervioso

TABLA 6-4
Divisiones del sistema nervioso periférico

I	Sistema aferente	
II	Sistemas eferentes	
	a	Sistema nervioso somático
	b	Sistema nervioso autónomo
		1 Sistema nervioso simpático
		2 Sistema nervioso parasimpático

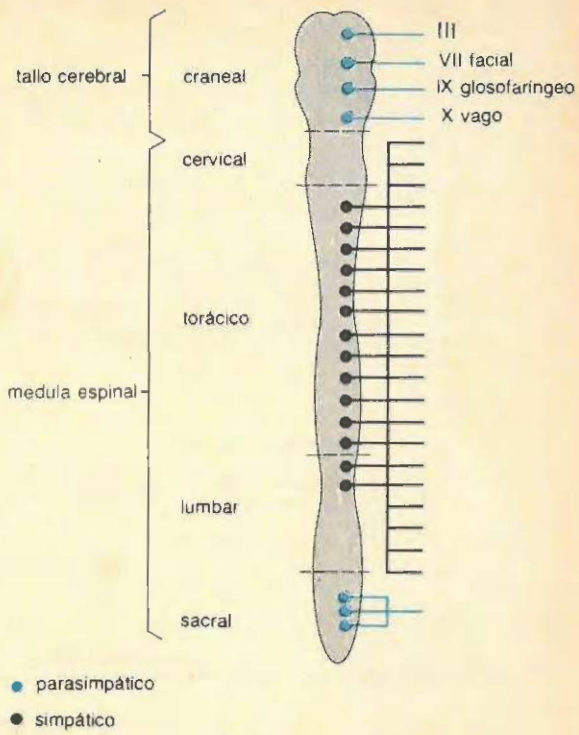


FIGURA 6-39
Orígenes de las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo.

central a niveles diferentes: el simpático, de las regiones torácica y lumbar de la medula espinal, y el parasimpático, del cerebro y de la porción sacra de la médula espinal (Figura 6-39). Por esto, la división simpática se denomina también *división toracicolumbar*, y el parasimpático *división sacrocraneal*. Aunque las dos divisiones salen a diferentes niveles, el corazón y muchas glándulas y músculos lisos son inervados por las fibras nerviosas tanto del simpático como del parasimpático, es decir, reciben una *inervación dual*. (No se la debe confundir con la inervación recíproca, que es la inhibición del antagonista de un músculo activo.)

Las fibras del sistema nervioso autónomo forman sinapsis una vez que han salido del sistema nervioso central y antes de llegar a las uniones neuroefectoras (Figura 6-40). Estas sinapsis que se presentan fuera del sistema nervioso central, ocurren en agrupaciones celulares denominadas *ganglios*. Las fibras que pasan entre el sistema nervioso central y los ganglios son las fibras autónomas *preganglionares;* las que pasan entre los ganglios y el órgano efector son las fibras *postganglionares*. Las dos divisiones del sistema nervioso autónomo difieren con relación a las localizaciones de sus ganglios. Los ganglios simpáticos se encuentran contiguos a la médula espinal, en una cadena bien definida, denominada *cadena simpática*, o se hallan a medio camino entre la médula espinal y el órgano inervado. Así pues, la fibra preganglionar simpática es corta, y la fibra postganglionar es larga. Por el contrario, los ganglios parasimpáticos se encuentran dentro de las paredes del órgano efector, y la fibra preganglionar es mucho más larga que la postganglionar.

Tanto en la división simpática como en la parasimpática, el transmisor químico para la sinapsis ganglionar entre las fibras pre y postganglionares es la *acetilcolina*. El transmisor químico en la unión entre la fibra postganglionar *parasimpática* y el órgano efector es también la acetilcolina. Las fibras que liberan acetilcolina se denominan fibras *colinérgicas*. El transmisor entre la fibra postganglionar *simpática* y el órgano

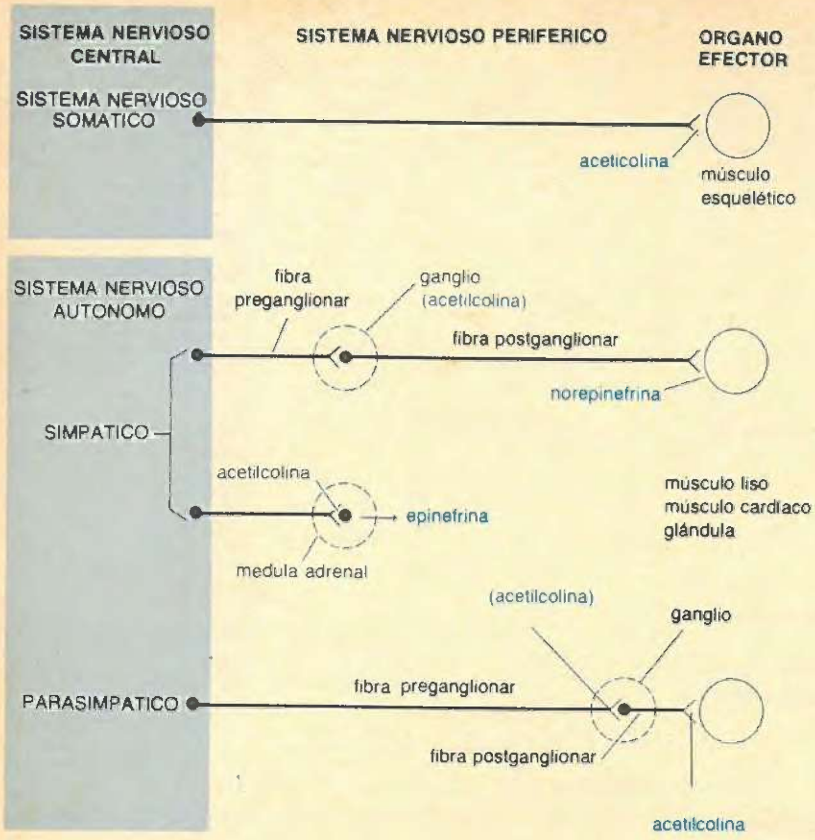


FIGURA 6-40
Divisiones eferentes del sistema nervioso periférico.

efector, es la *norepinefrina*, miembro de la familia química de las catecolaminas (Figura 6-40).[1] Sin embargo, los experimentos iniciales acerca de la función del sistema nervioso simpático se realizaron utilizando epinefrina más bien que norepinefrina, estrechamente relacionada con aquella. Más aún, a la epinefrina se la denominó por su nombre británico, adrenalina, de tal manera que las fibras que liberan norepinefrina llegaron a llamarse fibras *adrenérgicas*.

Muchos fármacos estimulan o inhiben las funciones sinápticas del sistema nervioso autónomo. Aquéllas cuyas acciones "mimetizan" las acciones del sistema nervioso simpático se denominan *simpaticomiméticas*. De esta clase son la anfetamina y la fenilafrina. Y a la inversa, varios compuestos de colina y la muscarina del veneno del hongo mimetizan acciones parasimpáticas y son drogas *parasimpaticomiméticas*. Las drogas que bloquean las acciones del sistema nervioso autónomo son *simpatolíticas* o *parasimpatolíticas*. La planta llamada belladona produce atropina que es una droga parasimpatolítica. Efectivamente, la planta recibió su nombre común porque los extractos de sus hojas causaban dilatación de la pupila del ojo (bloqueando la constricción parasimpática del músculo esfínter del iris) y transformaban a quienes los utilizaban en "mujeres bellas". (El otro nombre de la planta, penumbra mortal, surgió por haber sido la sobredosis letal del extracto un veneno favorito en la Edad Media.)

Las acciones del sistema nervioso autónomo dependen de la naturaleza no sólo de la sustancia química liberada por la célula postganglionar sino también de los sitios receptores de la célula efectora y de la maquinaria intracelular. Se han identificado cuatro clases de sitios receptores, y sus diferencias explican las funciones aparentemente contradictorias de las divisiones del sistema nervioso autónomo.

Existe un "ganglio" en el sistema nervioso simpático que no ha llegado a desarrollar largas fibras postganglionares; por el contrario, con la activación de sus nervios preganglionares, las células de este ganglio descargan sus transmisores en la corriente sanguínea. Este "ganglio" denominado *médula adrenal*, es por lo tanto, una glándula endocrina. Libera una mezcla de más o menos un 80 por ciento de epinefrina y un 20 por ciento de norepinefrina. Estas sustancias, llamadas propiamente hormonas más bien que neurotransmisores, son transportadas a través de la sangre y el líquido intersticial a los sitios receptores que se encuentran sobre las células efectoras, sensibles a ellas. Los sitios receptores pueden ser los mismos que tienen su sede debajo de los terminales de las neuronas postganglionares simpáticas y normalmente son activados por el transmisor que directamente se les libera, o pueden ser otros sitios, sin inervación.

Una característica importante de los nervios autónomos es la *inervación dual* de la mayoría de los órganos efectores, esto es, la inervación del mismo órgano por parte de ambas divisiones. Cualquier cosa que una división haga al órgano efector, es frecuente que la otra división haga lo contrario. Por ejemplo, los potenciales de acción relacionados con los nervios simpáticos que van al corazón, aceleran el ritmo cardíaco; los potenciales de acción relacionados con las fibras parasimpáticas, lo disminuyen. En el intestino, la activación de las fibras simpáticas reduce la contracción del músculo liso en las paredes intestinales; las parasimpáticas aumentan la contracción. La inervación dual con fibras de acción opuesta suministra un grado muy delicado de control sobre el órgano efector. Es como equipar un automóvil con un acelerador y un freno. Con el mero acelerador se le podría quitar velocidad al automóvil mermándole simplemente presión al acelerador,

[1] Hay unas cuantas excepciones a esta aserción; se identificarán cuando sea del caso.

pero los efectos combinados de soltar el acelerador y utilizar el freno proporcionan un control más rápido y preciso. Las células del músculo esquelético, por el contrario, no reciben una inervación dual; son activadas por neuronas motoras somáticas que son únicamente excitatorias. Para impedir que los efectos opuestos del sistema simpático y del parasimpático entren en conflicto el uno con el otro, los dos sistemas se activan por lo común en forma recíproca; es decir, al aumentarse la actividad del uno, se disminuye la del otro.

Dado que las glándulas, los músculos lisos, y el corazón participan como efectores en casi todas las funciones corporales, se sigue que el sistema nervioso autónomo tiene un papel ampliamente extendido e importante en el control homeostático del ambiente interno. Ejerce un amplio ordenamiento de efectos que pueden ser muy difíciles de recordar. En general, algunos denominadores comunes consisten en que el sistema simpático le ayuda al cuerpo a afrontar los retos provenientes del ambiente externo, y el parasimpático parece ser más responsable del mantenimiento interno de la casa, en funciones tales como las de digerir, defecar y orinar. El sistema simpático se utiliza en situaciones que implican tensión o emociones fuertes como el temor o la ira, mientras el sistema parasimpático es más activo durante la recuperación o el reposo. El sistema nervioso simpático suministra las respuestas a una situación de dilema de "lucha o fuga". Por ejemplo, el sistema simpático incrementa el flujo sanguíneo a los músculos en ejercicio, y sostiene la presión sanguínea en caso de una pérdida grave de sangre; disminuye la actividad del tracto gastrointestinal, aumenta la producción metabólica de energía e incrementa el sudor, cambios que permiten utilizar la energía en la forma más apropiada a la emergencia. Estas y muchas otras funciones del sistema nervioso simpático (y del sistema nervioso parasimpático) se comentarán a lo largo de esta obra cuando fuera del caso.

Las respuestas autónomas ocurren generalmente sin control consciente como si indudablemente fueran autónomas (en efecto, el sistema nervioso autónomo ha tenido la denominación de sistema nervioso involuntario). Es, sin embargo, erróneo suponer que éste haya de ser siempre el caso porque, según algunos experimentos recientes, algunas respuestas viscerales y glandulares pueden aprenderse. Por ejemplo, para evitar un choque eléctrico, una rata puede aprender a intensificar o disminuir en forma selectiva su ritmo cardíaco, y un conejo puede aprender a constreñir los vasos

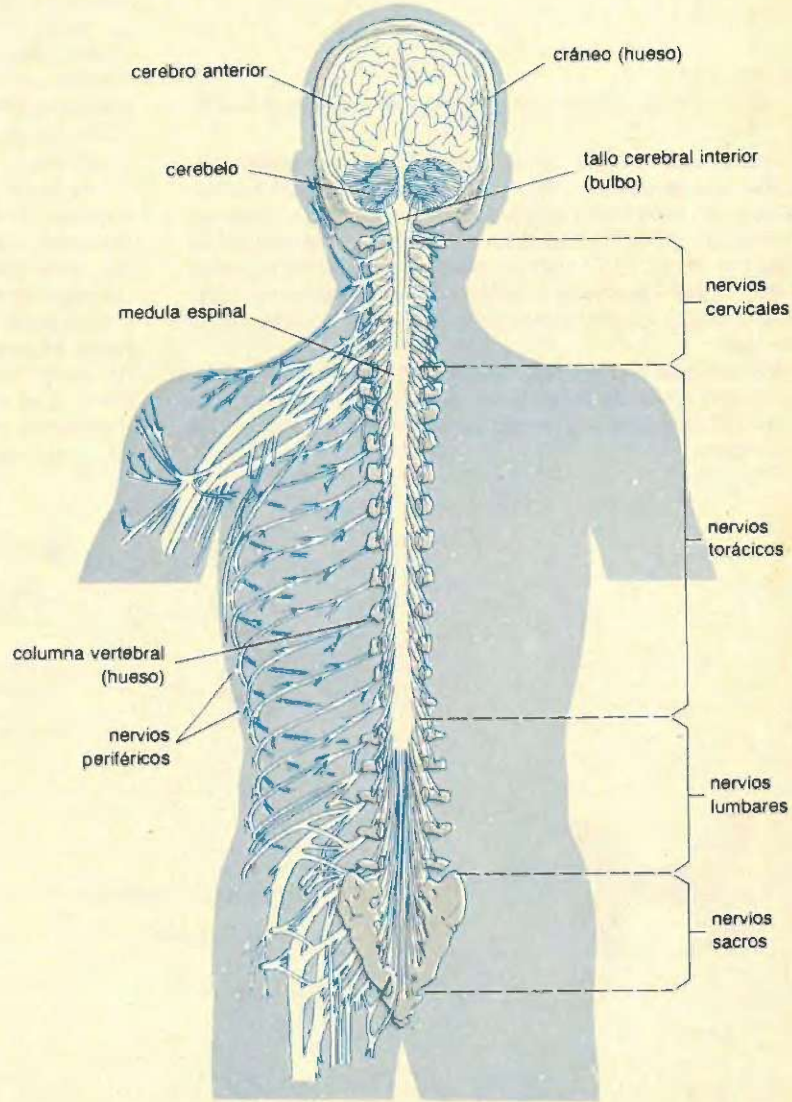


FIGURA 6-41
Sistema nervioso visto desde atrás. *(Adaptado de Woodbourne.)*

sanguíneos de una oreja mientras dilata los de la otra. En la medicina humana son enormes las implicaciones de un control voluntario de las funciones autónomas, como éste.

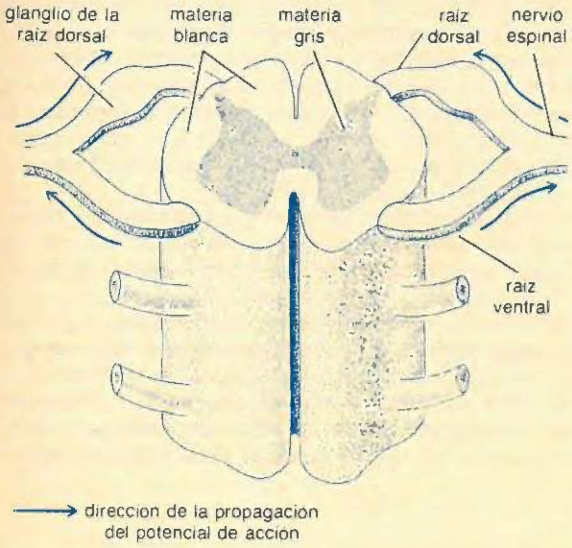


FIGURA 6-42
Corte de la médula espinal (vista ventral, es decir, desde el frente).

Estos experimentos son importantes asimismo para demostrar que se pueden regular independientemente fracciones pequeñas de la respuesta autónoma; las respuestas autónomas generales constituidas por muchos componentes de tamaño limitado, son completamente variables. En lugar de ser descargas generales e indiscriminadas, tienen un corte delicado según las demandas específicas de cualquier situación dada.

A efectos de una orientación general, vamos a hacer una descripción breve de la anatomía del sistema nervioso central; en los capítulos siguientes se describirá la fisiología de cada región.

Sistema nervioso central

Médula espinal

El sistema nervioso central se divide en dos partes principales, la médula espinal y el cerebro (Figura 6-41). La médula espinal es un cilindro delgado aproximadamente del grueso del dedo meñique. En la Figura 6-42 se observa la división básica de la médula espinal: la región gris central y la región blanca periférica. El área central (materia gris) contiene en gran parte cuerpos celulares y dendritas de interneuronas y neuronas eferentes, y fibras entrantes de neuronas aferentes. En la materia gris, los cuerpos celulares de las neuronas se agrupan a menudo con otras neuronas de funciones semejantes, en grupos denominados *núcleos*. La región periférica de la médula espinal (*materia blanca*) está constituida por axones nerviosos que transmiten potenciales de acción entre niveles diferentes de la médula espinal o entre la médula espinal y el cerebro. La cobertura grasa de mielina que tienen estas fibras le da a la región su apariencia blancusca, y de ahí su nombre. Las fibras pueden dividirse en haces denominados *vías* o *tractos*, los cuales están organizados según su función, y constan de prolongaciones de las células nerviosas que transmiten los mismos *tipos* de información. Por ejemplo, aquellas fibras nerviosas que transmiten información relacionada con la presión ligera del cerebro, se encuentran todas en la misma vía. La materia blanca medular contiene muchos tractos, algunos de los cuales descienden para llevar información del cerebro a la médula espinal, y otros ascienden para transmitir en dirección opuesta (Figura 6-43). Los tractos y aún los núcleos pueden verse como columnas que se extienden a lo largo de la médula espinal.

Algunos grupos de fibras aferentes entran a la medula espinal por el lado exterior del cuerpo: estos grupos forman las *raíces dorsales*. De la médula espinal salen fibras eferentes por el lado opuesto, a través de las *raíces ventrales*. Poco después de salir de la médula, las raíces ventrales y dorsales procedentes del mismo nivel se combinan para formar un *nervio espinal*. En el sistema nervioso periférico hay 31 pares de nervios espinales dispuestos en forma simétrica (Figura 6-41). Los nervios espinales (y algunos craneales) están mezclados y contienen fibras aferentes y eferentes, somáticas y autónomas.

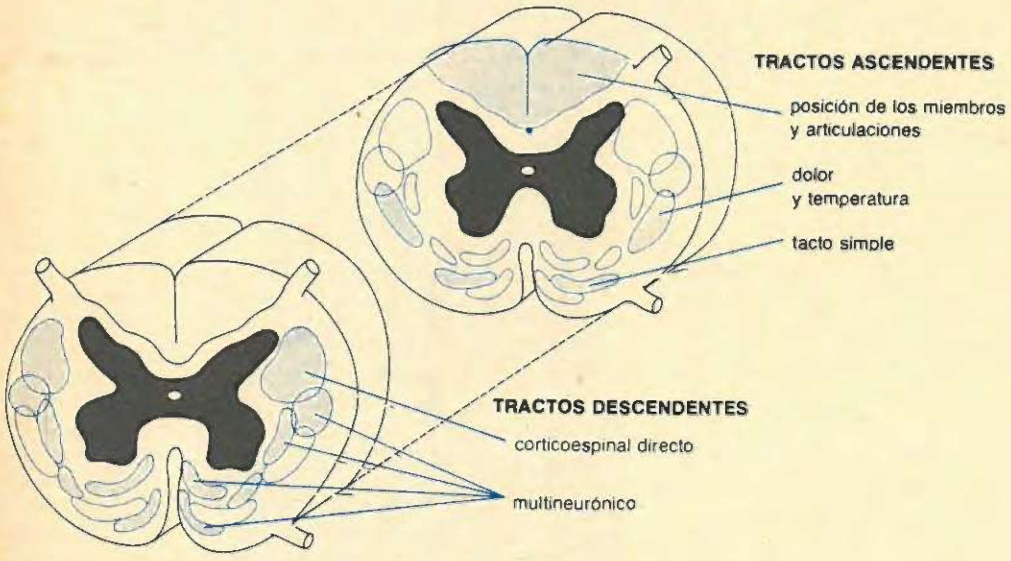


FIGURA 6-43
Algunos de los principales tractos de la médula.

TABLA 6-5
Divisiones del sistema nervioso central

I Médula
II Cerebro
- *a* Tallo cerebral
  - 1 Bulbo raquídeo
  - 2 Puente
  - 3 Cerebro medio
- *b* Cerebelo
- *c* Cerebro anterior
  - 1 Corteza
  - 2 Ganglios basales
  - 3 Tálamo
  - 4 Hipotálamo
  - 5 Otras áreas

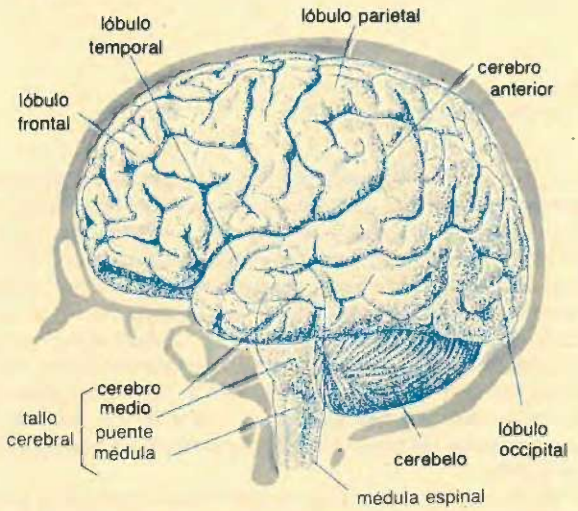


FIGURA 6-44
Las tres divisiones principales del cerebro: el tallo cerebral, el cerebelo y el cerebro anterior. El estrato externo del cerebro anterior consta de cuatro lóbulos, como se observa en la figura.

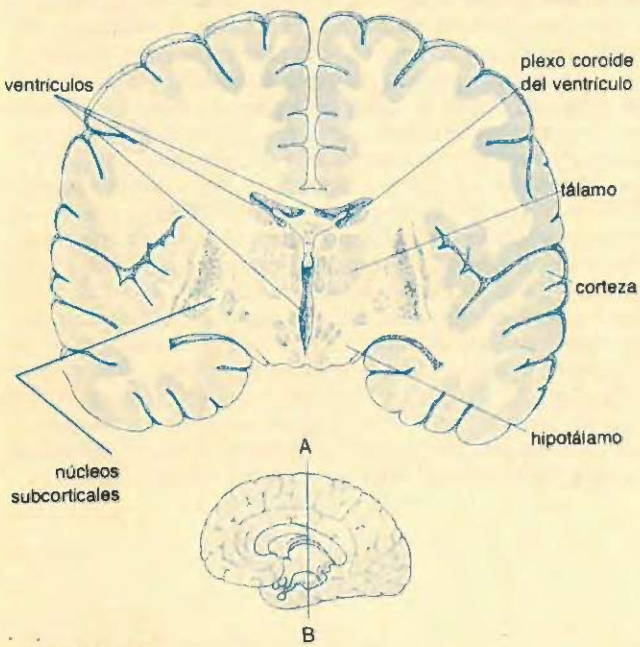


FIGURA 6-45
Corte transversal del cerebro al nivel indicado en B.

El cerebro

Las tres divisiones principales del cerebro son el tallo cerebral, el cerebelo y el cerebro anterior (Figuras 6-41 y 6-44, y Tabla 6-5). El *tallo cerebral* está compuesto de la médula, el puente y el mesencéfalo. Es literalmente el tallo del cerebro, a través del cual pasan todas las fibras nerviosas que llevan señales, a saber, la entrada aferente y salida somática o autónoma entre la médula espinal y los centros cerebrales superiores. El tallo cerebral contiene los cuerpos celulares de las neuronas motoras que controlan el músculo esquelético de la cabeza. Da origen asimismo a uno de los principales nervios parasimpáticos, el *vago*, que inerva el corazón, el músculo liso, y las glándulas de la mayor parte de los demás órganos torácicos y abdominales; de allí salen también las fibras que inervan la cabeza. El tallo cerebral recibe asimismo muchas fibras aferentes que provienen de la cabeza de las cavidades viscerales. A través de todo el tallo cerebral va un núcleo de tejido denominado *formación reticular*, la cual está compuesta de un conjunto difuso de neuronas pequeñas considerablemente ramificadas. Las neuronas y la formación reticular reciben e integran la información procedente de muchas vías aferentes como también de muchas otras regiones del cerebro. Algunas neuronas de la formación reticular están agrupadas formando algunos de los núcleos y "centros" del tallo cerebral. Hablamos ya acerca de las neuronas que dictan el patrón estereotipado de la deglución; constituyen el centro de la deglución que se halla localizado en la formación reticular, y existen asimismo centros cardiovasculares, respiratorios y del vómito.

La salida de la formación reticular puede dividirse funcionalmente en sistemas ascendentes y descendentes. Los componentes descendentes influyen en la función de las neuronas eferentes tanto somáticas como autónomas, y los componentes ascendentes afectan aspectos tales como la vigilia y la dirección de la atención a eventos específicos.

El *cerebelo* desempeña tan sólo un papel de menor importancia en la interacción de la función autónoma y somática. En el Capítulo 17 se expondrá su papel principal, la coordinación inconsciente de los movimientos musculares.

La parte del cerebro que queda, excluidos el tallo cerebral y el cerebelo, se denomina *cerebro anterior* (*cerebrum*). Su parte externa, la *corteza*, es una cubierta celular de 1/4 de pulgada de espesor aproximadamente, que contiene alrededor de 14.000 millones de neuronas, y cubre la superficie total del cerebro anterior. Forma el borde externo del corte transversal del cerebro en la Figura 6-45. El vulgo llamado la corteza "sitio de la mente y del intelecto". Los científicos consideran que es un área de integración necesaria para reunir la información aferente básica en imágenes perceptuales complejas y lograr los últimos detalles del control sobre los sistemas tanto autónomo como somático, aunque las reacciones somáticas resultan más gravemente afectadas por la lesión cortical que las actividades autónomas. La corteza se divide en varias partes o *lóbulos*, frontal, parietal, occipital y temporal (Figura 6-44), cuyas funciones se explicarán en capítulos posteriores. La corteza es un área de materia gris, así denominada por razón del predominio de los cuerpos celulares. En otras partes del cerebro anterior predominan tractos de fibras nerviosas cuya cobertura blancuzca de mielina los distingue como materia blanca. Los *núcleos subcorticales* forman un área de materia gris que se encuentra, como su nombre lo indica, debajo de la superficie de la corteza (Figura 6-45); contribuyen a la coordinación de los movimientos musculares. El *tálamo* (Figura 6-45) es una estación de camino y un centro integrador importante para toda entrada sensitiva (a excepción del olor) en su camino hacia la corteza. Contiene también una parte importante del sistema reticular.

El *hipotálamo*, que se encuentra debajo del tálamo, es una región diminuta cuyo volumen es aproximadamente de 5 a 6 cm^3; es responsable de la integración de muchos patrones conductistas básicos que implican correlación de funciones autónomas, endocrinas, y somáticas (Figura 6-45). El hipotálamo parece ser indudablemente el área individual de control más importante para la regulación del ambiente interno. Es también una de las áreas cerebrales asociadas con las emociones; la estimulación de algunas áreas hipotalámicas conduce a la conducta interpretada como de recompensa o de placer, y la estimulación de otras áreas se asocia con sensaciones desagradables. Las neuronas del hipotálamo resultan también afectadas por cierta variedad de hormonas y otras sustancias químicas en circulación.

FIGURA 6-46
Ventrículos cerebrales.

Irrigación sanguínea, fenómenos de la barrera hematoencefálica y líquido cefalorraquídeo La glucosa es el único sustrato que puede ser metabolizado con suficiente rapidez por el cerebro para atender sus demandas de energía, y la mayor parte de la energía de la glucosa se transfiere a las moléculas ATP de alta energía durante su degradación oxidativa. Los depósitos cerebrales de glicógeno son insignificantes; por lo tanto, el cerebro depende completamente del suministro sanguíneo continuo de glucosa y oxígeno. Aunque el cerebro del adulto constituye tan solo el 2 por ciento del peso corporal, recibe el 15 por ciento del suministro sanguíneo total durante el reposo para poder mantener su alta utilización de oxígeno. Si se suspende el suministro de éste por 4 ó 5 minutos, o el de la glucosa por 10 ó 15 minutos, ocurre lesión cerebral. En efecto, la causa más común de la lesión cerebral es la suspensión del suministro sanguíneo (*stroke*). Las células de la región privada de nutrientes dejan de funcionar y mueren.

El sistema nervioso central recibe un abundante suministro sanguíneo pero el intercambio de sustancias entre la sangre y el cerebro o médula espinal se comporta en forma algo diferente del movimiento más o menos irrestricto de las sustancias procedentes de los vasos capilares de otros órganos. El colorante inyectado en una vena marca todos los órganos del cuerpo, a excepción del cerebro y la médula espinal. Un grupo complejo de mecanismos de la *barrera hematoencefálica* controla estrechamente tanto las clases de sustancias que entran al espacio extracelular del cerebro como la tasa de entrada de las mismas. La barrera probablemente comprende tanto las estructuras anatómicas como los sistemas fisiológicos de transporte que en formas diferentes manejan las diferentes clases de sustancias. Los mecanismos de la barrera hematoencefálica regulan en forma exacta la composición química del espacio extracelular del cerebro e impiden a las sustancias nocivas llegar al tejido nervioso.

Además del suministro sanguíneo, baña el sistema nervioso central un segundo líquido, el líquido cefalorraquídeo. Este líquido claro llena las cuatro cavidades (*ventrículos*) (Figura 6-46) que hay dentro del cerebro, y rodea las superficies externas del cerebro y la médula espinal. El cerebro flota literalmente en un colchón de líquido cefalorraquídeo. Puesto que es un tejido suave y delicado, de una consistencia similar a la de la gelatina, el cerebro está así protegido de los movimientos repentinos y bruscos de la cabeza. Los *plexos coroides*, tejidos altamente vascularizados, forman dentro de los ventrículos el líquido cefalorraquídeo. Fluyendo junto al cerebro, se halla también aquí una barrera hematoencefálica, entre los capilares del plexo coroide y el líquido cefalorraquídeo. Consistente con los mecanismos de la barrera, el líquido cefalorraquídeo es una secreción selectiva, no un simple líquido filtrado del plasma. Por ejemplo, las concentraciones de proteína, potasio, y calcio son más bajas en el líquido cefalorraquídeo que en un filtrado del plasma, mientras las de sodio y cloruro son más altas. No se conocen los mecanismos responsables de esta formación selectiva del líquido cefalorraquídeo.

Al fluir el líquido cefalorraquídeo de su lugar de origen en los plexos coroides dentro de los ventrículos, las sustancias se difunden entre él y el espacio extracelular del tejido cerebral, dado que las paredes de los ventrículos son permeables a la mayoría de las sustancias. Este intercambio a través de las paredes ventriculares les permite a los nutrientes entrar del líquido cefalorraquídeo al tejido cerebral, y a los productos finales del metabolismo cerebral salir de allí. Sin embargo, los sitios principales de intercambio de nutrientes y productos finales son los capilares cerebrales. El líquido cefalorraquídeo se desplaza desde su lugar de origen, a través del sistema ventricular interconectado, hasta el tallo cerebral, donde atraviesa agujeros pequeños para salir del ventrículo a la superficie del cerebro y la médula espinal. Ayudado por cambios de presión originados en la circulación, respiración y postura, el líquido cefalorraquídeo fluye finalmente hasta la parte más alta de la superficie externa del cerebro, donde entra a las grandes venas a través de válvulas de una sola vía. Si en algún punto, entre su sitio de formación y el de su reabsorción final en el sistema vascular, se obstruye la senda del flujo, se aglomera el líquido cefalorraquídeo causando hidrocefalia o "agua en el cerebro". La presión contra la cual continúa secretándose líquido cefalorraquídeo es realmente alta–suficientemente alta para lesionar el cerebro; en los casos graves en que falta el tratamiento, se presenta retardo mental.

7

Mecanismos de control hormonal

Especificidad celular de destinación hormona-órgano

Factores generales que determinan las concentraciones sanguíneas de las hormonas

Tasa de secreción/Tasas de inactivación y excreción/Transporte por medio de la sangre/Ejemplo resumido: tiroxina

Mecanismos de acción hormonal

Denominadores comunes de los efectos hormonales/*Alteración de la actividad enzimática*/*Alteración del transporte a través de la membrana*/Efectos directos e indirectos/*Efectos indirectos dentro de una célula*/*Efectos indirectos en otras células*/*AMP cíclico*/*Mecanismo de acción de las hormonas esteroides*/Interacciones hormonales en las células de órgano destinatario/Efectos farmacológicos

Control de la secreción hormonal

Las hormonas de la pituitaria anterior/Control de la secreción hormonal de la pituitaria anterior/Función del hipotálamo y la hipófisis posterior/Epinefrina y médula suprarrenal/Hormonas controladas indirectamente por el hipotálamo o la hipófisis/Resumen

El problema de la secreción hormonal múltiple

Las glándulas se clasifican en dos grupos con respecto al sitio en que se libera la secreción. Las *glándulas endocrinas* no tienen conductos y secretan su producto en el torrente circulatorio – más exactamente, en el espacio extracelular, alrededor de la célula glandular, de donde se difunde luego la secreción a los capilares (o linfáticos). Las *glándulas exocrinas* segregan en conductos que llegan a una superficie o compartimiento específico, tal como la luz del tracto gastrointestinal o la superficie de la piel. Ciertos órganos, por ejemplo el páncreas, tienen tanto partes exocrinas como endocrinas. El término endocrino generalmente se usa como sinónimo de "secreción hormonal"; sin embargo, este uso, que también adoptaremos nosotros, no es completamente correcto ya que hay glándulas, principalmente el hígado, que segregan materiales no-hormonales en la sangre.

El sistema endocrino constituye el segundo sistema de comunicaciones del cuerpo, y son las hormonas los mensajeros que, transportados por la sangre, regulan la función celular. Definiremos una *hormona* como una sustancia química sintetizada por un órgano o tejido específico y secretada en la sangre, la cual la transporta a otros sitios del organismo, donde se ejercen sus acciones. La palabra específico, en la definición, es importante para distinguir entre las verdaderas hormonas y otra clase de sustancias, las denominadas *parahormonas*, que son productos metabólicos terminales producidos por *muchos* órganos corporales y ejercen sus efectos en sitios distantes, por ejemplo, el ion hidrógeno. En términos

de estructura química, las hormonas generalmente quedan comprendidas dentro de dos categorías: esteroides y derivados de aminoácidos; el tamaño de estos últimos va desde moléculas pequeñas que contienen grupos aminos simples hasta proteínas de gran tamaño.

Las hormonas sirven para controlar e integrar muchas funciones corporales: reproducción (Capítulo 14), metabolismo y equilibrio energético del organismo (Capítulo 13), y metabolismo mineral (Capítulo 11). La capacidad reproductiva depende absolutamente de un sistema endocrino funcionalmente normal; en cambio, ninguna otra función corporal requiere control hormonal absoluto, y por esta razón, el sistema endocrino no es estrictamente esencial para la vida. Sin embargo, habiendo hecho esta afirmación, debemos anotar inmediatamente que tal vida sería extremadamente precaria y anormal; los individuos serían incapaces de adaptarse a la alteración ambiental o tensión, y sus capacidades físicas y mentales se deteriorarían en forma aguda. Requerirían la constante atención que se le presta a una planta de invernadero.

En los últimos años, se ha clarificado que los sistemas nervioso y endocrino funcionan en realidad,como un sistema único interrelacionado. El sistema nervioso central, particularmente el hipotálamo, juega un papel crucial en el control de la secreción hormonal; y a la inversa, las hormonas alteran notoriamente la función nerviosa e influyen considerablemente en muchos tipos de comportamiento. Estas interrelaciones forman el área de estudio conocida como *neuroendocrinología* que se expondrá en la sección relacionada con el control de la secreción hormonal.

A pesar de las muchas formas en que difieren entre sí las hormonas, casi todas ellas tienen como denominador común varias características y principios generales que se expondrán en este capítulo, los cuales constituyen la base de las descripciones específicas detalladas que se verán en los capítulos respectivos. En este capítulo abundan los ejemplos ilustrativos, pero estos fragmentos de información se dan aquí tan sólo para explicar principios generales. La información factual respecto de cada hormona, se repetirá de una manera más completa en los siguientes capítulos.

Especificidad celular de destinación hormona-órgano

Las hormonas viajan en la sangre y son, por lo tanto, capaces de llegar prácticamente a todos los tejidos. Es claro que se trata de algo muy distinto del sistema nervioso eferente, el cual puede enviar mensajes selectivamente a órganos específicos. Sin embargo, la respuesta del organismo a las hormonas no es del todo global, sino altamente específica, y comprende, en algunos casos, solamente un órgano o grupo de células. En otros términos, a pesar de la distribución general de una hormona por vía sanguínea, sólo ciertas células son capaces de responder a la hormona; se las conoce como *células de órgano destinatario*. Mediante mecanismos evolutivos desconocidos, las células han llegado a diferenciarse tanto como para responder de manera muy característica sólo a ciertas hormonas. Como se expuso en el Capítulo 5, esta capacidad para responder depende de los sitios receptores específicos de los componentes celulares. La especialización de sitios receptores para el órgano destinatario explica la especificidad de acción de las hormonas; por ejemplo, la hormona estimulante de la tiroides es producida por la hipófisis anterior, y afecta significativamente sólo a la glándula tiroides y no a otros tejidos; la insulina produce aumento en la captación de glucosa por parte de muchas células, pero no de todas; las células cerebrales constituyen una de las excepciones importantes.

Factores generales que determinan las concentraciones sanguíneas de las hormonas

Tasa de secreción

Con pocas excepciones, las hormonas no se secretan a tasas constantes. Como se destacó anteriormente, un sistema regulador debe ser capaz de modificar su respuesta. Normalmente, siempre está ocurriendo alguna secreción; la tasa, por lo tanto, puede aumentarse o disminuirse. Este patrón es completamente análogo a los fenómenos de actividad tónica, facilitación, e inhibición manifestados por el sistema nervioso.

Como se expuso ya en el Capítulo 4, la secreción abarca dos procesos, síntesis intracelular y liberación en la sangre. La liberación puede ocurrir en ausencia de síntesis, durante períodos muy cortos de tiempo debido a que todas las células endocrinas almacenan algún producto terminado, pero durante un período prolongado, la síntesis debe obviamente mantenerse al ritmo de la liberación. Se dispone de muy poca información que permita separar las entradas que controlan estos procesos diferentes, y por eso, en general, los incorporamos en el término genérico de secreción. Se pueden producir deficiencias hormonales por no lograrse la síntesis a causa de la falta de una sustancia química esencial requerida para la producción de determinada hormona. Así pues, la producción hormonal requiere un suministro de precursores químicos provenientes sea de la dieta sea de otras células corporales (Figura 7-1), y la manera como el resto del organismo metaboliza estos precursores llega a ser de gran importancia.

Tasas de inactivación y excreción

La concentración de una hormona en el plasma depende no sólo de la tasa de secreción, sino también de su tasa de salida de la sangre. A veces la hormona es inactivada por las células sobre las cuales actúa, pero la mayoría de las hormonas son extraídas de la sangre por el hígado o los riñones. Según esto, los pacientes aquejados de enfermedad renal o hepática pueden sufrir de exceso de ciertas hormonas tan sólo como resultado de la reducida inactivación hormonal. En todo caso, es esencial darse cuenta de que todas las hormonas están sujetas a un continuado proceso de supresión por excreción o inactivación, de tal manera que el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas requiere secreción continua.

Dado que para muchas hormonas la tasa de excreción urinaria es directamente proporcional a la de secreción glandular, utilizan a menudo los fisiólogos la tasa de excreción como indicador de la secreción.

Transporte por medio de la sangre

Muchas de las moléculas hormonales que circulan en la sangre están ligadas a diversas porteínas plasmáticas; la porción libre es generalmente muy pequeña y está en equilibrio con la fracción ligada:

$$\text{Hormona "libre"} + \text{proteína} \rightleftharpoons \text{hormona} - \text{proteína}$$

Es importante darse cuenta de que solamente la hormona libre puede ejercer efectos sobre las células de órganos destinatarios.

Ejemplo: la tiroxina

En secciones posteriores dedicaremos considerable atención a los estímulos aferentes que controlan la secreción de diversas hormonas, pero muy poca a los demás factores antes descritos, los cuales ayudan asimismo a determinar la con-

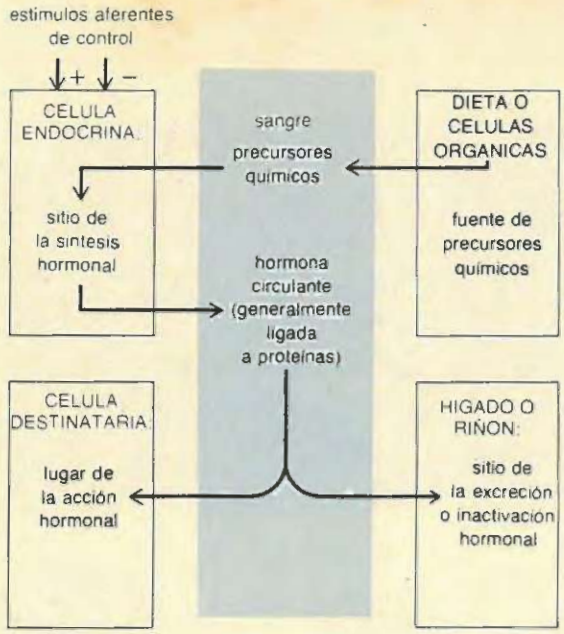


FIGURA 7-1
Factores generales que determinan la concentración sanguínea de las hormonas.

centración de hormona circulante. Por lo tanto, a fin de ilustrar los principios generales, haremos aquí una descripción algo detallada de tales factores en cuanto se aplican a una glándula endocrina, la tiroides (Figura 7-2).

La tiroides, localizada en el cuello, segrega varias hormonas, pero la principal es la *tiroxina*, aminoácido que contiene yodo. La fisiología de la tiroides recibió su mayor impulso cuando se descubrió que la hinchazón de la tiroides (bocios) tan común entre algunas poblaciones, podía perfectamente prevenirse mediante la administración de cantidades pequeñas de yodo como de 4 g/año. El otro ingrediente para la síntesis de la tiroxina es el aminoácido *tirosina*, el cual puede producirse de una gran variedad de sustancias que hay dentro del organismo y, por lo tanto, no plantea problemas de suministro.

La mayor parte del yodo ingerido que absorbe el tracto gastrointestinal (el cual lo transforma en yoduro, la forma ionizada del yodo) la extraen de la sangre las células tiroideas, las cuales demuestran tener un poderoso mecanismo de transporte activo para el yoduro. Una vez en la glándula, el yoduro se convierte nuevamente en una forma activa de yoduro que de inmediato se combina con la tirosina. Dos moléculas de tirosina yodada se combinan luego para formar tiroxina, la cual se liga a un material proteico-polisacárido conocido como *tiroglobulina*. La glándula normal puede en esta forma ligada almacenar el suministro de varias semanas de tiroxina. La liberación de hormona en la sangre ocurre mediante división enzimática entre la tiroxina y la tiroglobulina, entrando luego a la sangre dicha tiroxina liberada. Finalmente, el proceso general está bajo el control de una *hormona de la pituitaria, estimulante de la tiroides*, la cual estimula ciertos pasos claves de limitación de tasa, alterando así la tasa de secreción de la tiroxina. Cierta variedad de defectos –dietéticos, hereditarios o producidos por enfermedades– puede disminuir la cantidad de tiroxina liberada en la sangre. Uno de tales defectos se produce por deficiencia de yodo en la dieta. Sin embargo, tal deficiencia no lleva necesariamente a una reducción permanente en la secreción de tiroxina debido a que la glándula tiroides se dilata (bocio) causando así una utilización de yodo que supera las disponibilidades. Esta respuesta es mediada por la hormona estimulante de la tiroides, cuya dilatación induce cuando quiera que disminuya la concentración sanguínea de tiroxina, sea cual fuere la causa (el mecanismo se explicará en una sección posterior).

Una vez en la sangre, la mayor parte de la tiroxina se liga a ciertas proteínas plasmáticas y circula en esta forma. Dicha tiroxina ligada a las proteínas está en equilibrio con una cantidad mucho más pequeña de tiroxina libre, que es la hormona efectiva.

Finalmente, la tiroxina puede ser extraída de la sangre y excretada por el hígado y los riñones, o inactivada por catabolismo en muchos tejidos. Estos procesos pueden llegar a ser de considerable importancia en ciertos estados patológicos, especialmente en aquéllos que comprometen los riñones o el hígado.

Mecanismos de accion hormonal

Denominadores comunes de los efectos hormonales

Las hormonas ejercen sus efectos alterando las tasas de procesos celulares específicos. Se debe hacer énfasis en que las hormonas nunca inician un proceso[1]; ellas simplemente alteran su tasa. Por ejemplo, la ausencia de insulina origina una reducción marcada en la captación de glucosa por parte de las células, pero no un cese absoluto. Los procesos celulares específicos cuya tasa incrementan o reducen las hormonas, son numerosos y variados, pero la mayoría de ellos entra en una de dos categorías generales (requiriendo ambas la combinación de la hormona con un sitio receptor específico), a saber, alteración de la actividad de una enzima crucial y alteración de la tasa de transporte de una sustancia a través de la membrana.

Alteración de la actividad enzimática En este contexto, ¿qué se entiende por "enzima crucial"? El lector debe repasar la sección sobre "regulación de vías multienzimáticas" en el Capítulo 3. Recuérdese que la mayoría de las reacciones metabólicas son realmente reversibles, mientras otras se realizan generalmente en una sola dirección bajo la influencia de un conjunto de enzimas, y en la dirección contraria bajo la influencia de un segundo conjunto de enzimas. Las enzimas que catalizan estas reacciones de "una dirección" son las primarias cuya regulación está a cargo de diversas hormonas. Consideremos, por ejemplo, la relación entre la glucosa y el glicógeno, en el hígado:

$$\text{Glucosa} \underset{\text{enzima B}}{\overset{\text{enzima A}}{\rightleftharpoons}} \text{glicógeno} \qquad 7\text{-}1$$

[1] Esta afirmación se refiere al efecto primario bioquímico de la hormona (ver adelante) más bien que a los eventos biológicos que finalmente resultan de estos efectos. Por ejemplo, la hormona hipofisiaria LH induce la ovulación y ésta no ocurre en su ausencia. Según esto, la LH "inicia" la ovulación. Sin embargo, las reacciones bioquímicas (síntesis de RNA y proteínas) que finalmente llevan a la ovulación no son eventos "totales o nulos" y la LH altera sus tasas pero no las inicia. No hay contradicción pues es claro que se requiere cierto nivel de cambio en las tasas de reacción bioquímica para desencadenar un evento que es esencialmente "total o nulo" – la ovulación.

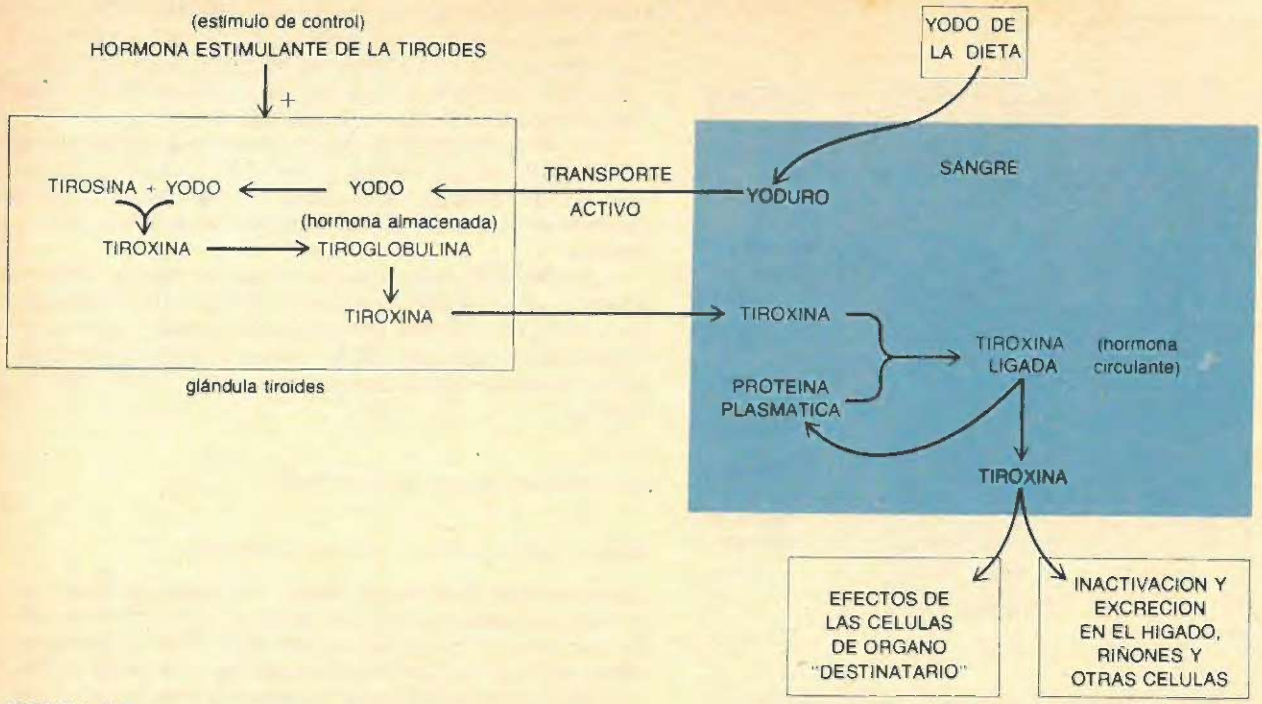


FIGURA 7-2
Resumen de las vías de la tiroxina. Además del yodo, la dieta debe suministrar también los aminoácidos que se utilizan en la síntesis de tirosina, globulina coloide y proteína plasmática. La hormona estimulante de la tiroides es producida por la hipófisis anterior. En el proceso de absorción, el tracto gastrointestinal convierte el yodo en yoduro.

Aunque hay múltiples pasos en ambas vías, catalizado cada uno por una enzima diferente, dos enzimas (A + B) son particularmente críticas, ya que catalizan las principales reacciones irreversibles, en direcciones opuestas. La hormona insulina aumenta la actividad de la enzima A y, por tanto, estimula la formación de glicógeno a partir de la glucosa; por el contrario, la hormona epinefrina aumenta la actividad de la enzima B y, por ello, facilita el catabolismo del glicógeno en glucosa.

¿Cómo se aumenta la actividad de determinado tipo de enzima? Una de las formas consiste en que la célula produzca una cantidad mayor de la enzima, lo cual es un efecto notorio de ciertas hormonas. En el Capítulo 4 ya describimos los mecanismos de síntesis proteica y el control de estos procesos. Las hormonas pueden tener efectos sobre el aparato genético de sus células de órgano destinatario para inducir (o reprimir) la síntesis de RNA y, a su vez, las proteínas (enzimas) cuyas síntesis es dirigida por determinado RNA. Esta puede muy bien ser la acción bioquímica principal de la mayoría de las hormonas esteroides (de las cuales empero no es exclusiva, en absoluto).

Sin embargo, hay otras maneras de alterar la actividad enzimática sin causar cambio alguno en el número total de moléculas enzimáticas de las células, es decir, sin producir cambio alguno en la síntesis enzimática. Existen muchas enzimas en una célula, tanto en forma activa como inactiva; el número de enzimas activas puede pues aumentarse convirtiendo algunas de las moléculas inactivas en activas. Parece que éste es el común denominador de cierto número de hormonas.

Es de gran interés que ciertas hormonas induzcan tanto la síntesis de nuevas moléculas enzimáticas como un aumento en la actividad de las moléculas enzimáticas ya presentes en la célula. Las ventajas de este doble efecto son considerables: La inducción de nueva síntesis enzimática requiere de horas a días, mientras la activación de las moléculas ya presentes puede ocurrir en minutos. En esa forma, la hormona ejerce simultáneamente un efecto rápido y pone en movimiento una adaptación prolongada.

Alteración del transporte a través de la membrana El efecto de muchas hormonas es el de facilitar o inhibir el transporte de las sustancias al interior de la célula. Por ejemplo, la glucosa entra a la mayoría de las células mediante difusión de transporte intervenido o de facilitación, y la insulina afecta en cierta forma las membranas celulares para aumentar la tasa de transporte de la glucosa (lo cual es muy diferente del efecto de la insulina sobre la actividad enzimática, descrito anteriormente). Otras hormonas inhiben el transporte de la glucosa. Un tipo similar de patrón, que incluye inhibición y estimulación mediadas hormonalmente, opera también para el transporte de los aminoácidos y otros metabolitos orgánicos a través de la membrana. Finalmente, el transporte de iones y agua por parte de las células renales y otras, está también bajo el influjo hormonal. Sin duda alguna, la inhibición o estimulación del transporte a través de la membrana es una de las formas de acción más importantes de muchas hormonas, pero no conocemos el mecanismo químico o físico específico mediante el cual se realice acción alguna entre éstas.

Efectos directos e indirectos

Otra consideración importante es la de los efectos hormonales directos frente a los indirectos. Puesto que las reacciones químicas intracelulares están tan estrechamente interrelacionadas, y dado que todas las células del organismo están interconectadas por la sangre, debe ser evidente que un solo efecto puede poner en movimiento una cadena casi interminable de eventos continuados que pueden ser más importantes que el evento inicial, tanto para la célula como para todo el organismo.

Efectos indirectos dentro de la célula Nuevamente tomamos la insulina como ejemplo. Como se acaba de explicar, uno de sus efectos principales es el de aumentar el transporte de glucosa hacia el interior de las células, aumentando la concentración celular de glucosa y, por acción de masas, las tasas de muchas de las reacciones químicas intracelulares en las cuales participa la glucosa. Por ejemplo, observando nuevamente la síntesis del glicógeno (Eq. 7-1), es evidente que un aumento en la concentración de glucosa dirige esta reacción hacia la derecha, produciendo la síntesis de una cantidad mayor de glicógeno. La generalización importante que debe derivarse de este ejemplo, es la de que el efecto directo de una hormona puede iniciar múltiples efectos indirectos en el interior de la célula.

Efectos indirectos sobre otras células Cuando se le inyecta insulina a una persona, disminuye rápidamente la concentración sanguínea de glucosa porque ésta está saliendo de la sangre al tomarla de ahí las células de todo el organismo. Y a la inversa, la deficiencia de insulina hace que la glucosa sanguínea se eleve a causa de la deficiente captación. Cuando la glucosa sanguínea llega a ser muy alta, aparecen en la orina grandes cantidades de glucosa, sodio y agua (el mecanismo se explicará en el Capítulo 13). Estas pérdidas por la orina no se deben a un efecto directo de la insulina sobre el riñón, sino indirectamente a la glucosa sanguínea elevada. A pesar de su origen indirecto, esta pérdida urinaria es una de las causas principales de enfermedad y muerte en los pacientes aquejados de deficiencia de insulina (diabetes mellitus).

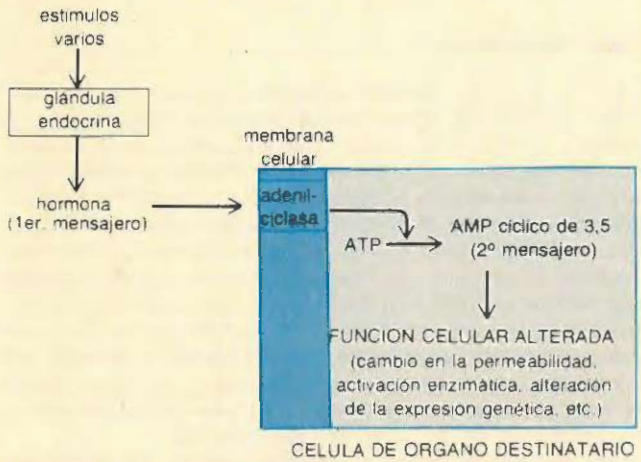


FIGURA 7-3
Mecanismo del segundo mensajero o AMP cíclico, en la acción hormonal.

AMP Cíclico Una de las metas principales de los endocrinólogos es la de identificar las acciones bioquímicas iniciales precisas de las hormonas en sus células de órganos destinatarios. Por ejemplo, hemos anotado que uno de los efectos de la epinefrina es el de activar la enzima crucial (enzima B en la Ecuación 7-1) que conduce a la degradación del glicógeno. Pero, ¿cómo lo hace exactamente? ¿Actúa en forma directa sobre la enzima misma o a varios pasos de ella? Para tomar otro ejemplo, ¿qué les hace exactamente la insulina a las células que conduzca a incrementar el transporte de glucosa? En los últimos años se ha evidenciado que un gran número de hormonas realmente tienen acciones bioquímicas iniciales *idénticas*, a saber, la activación de la enzima adenilciclasa que se encuentra en las membranas celulares de todo el organismo. Esto se ha denominado como el sistema del *segundo mensajero* o del *AMP cíclico*, el cual aparece resumido en la Figura 7-3. La adenilciclasa es una enzima ligada a la membrana que al activarse cataliza la transformación del ATP celular (en el lado interno de la membrana celular) en otra molécula conocida como AMP cíclico. La única acción de la hormona es la de interactuar con un sitio receptor de la membrana celular para así activar la adenilciclasa. El AMP cíclico generado como resultado actúa luego dentro de la célula como "segundo mensajero" para producir la alteración de la función celular asociada con esa hormona. Nótese que la hormona misma no entra a la célula; esto explica cómo las hormonas proteicas, que no pueden penetrar las membranas celulares, pueden sin embargo alterar la función celular.

Se ha demostrado que por lo menos 12 hormonas ejercen sus acciones bioquímicas estimulando la síntesis intracelular del AMP cíclico. Otras cuantas pueden reducir las concentraciones celulares del AMP cíclico inhibiendo la adenilciclasa. Tomemos como ejemplo la acción de la epinefrina sobre la formación de glucosa a partir del glicógeno en el hígado (Figura 7-4). La epinefrina activa la adenilciclasa, la cual cataliza luego la formación del AMP cíclico. A su vez, el AMP cíclico estimula la conversión de una enzima inactiva en una forma activa (enzima B en la Ecuación 7-1), la cual cataliza la reacción crítica que lleva a la degradación del glicógeno. La figura está muy simplificada en cuanto el AMP cíclico realmente desencadena una secuencia compleja de reacciones múltiples que llevan a la generación final de la última enzima activa.

Por la aclaración de este bello principio unificador, Earl W. Sutherland obtuvo el Premio Nobel de medicina y fisiología en 1971. Aún más, el AMP cíclico juega también papeles importantes en los mecanismos de regulación no-endocrinos. Como ejemplos, pueden mencionarse el control de la producción de anticuerpos y la regulación de la visión, y seguramente la lista crecerá rápidamente a medida que se hagan más experimentos al respecto. Sin embargo, no todas las hormonas actúan por la vía del AMP cíclico, siendo las más notables excepciones las diferentes hormonas esteroides. Es asimismo improbable que todas las acciones de las hormonas no-esteroides, se puedan explicar por el AMP cíclico.

El lector avisado puede haber detectado una aparente contradicción en esta explicación del AMP cíclico; si la generación del AMP cíclico es la acción bioquímica común de muchas hormonas, ¿por qué no todas estas hormonas producen idénticos efectos en el organismo? La respuesta consiste

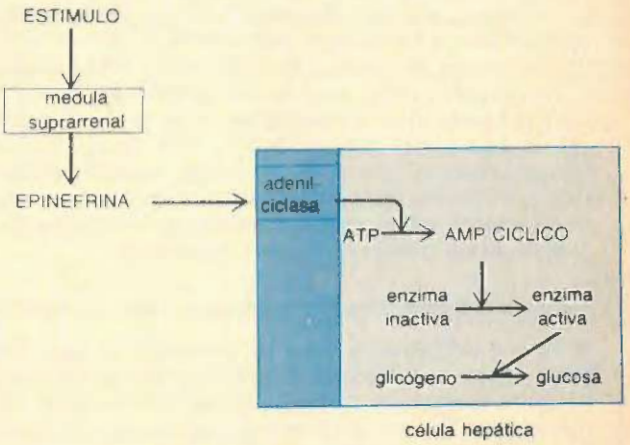


FIGURA 7-4
Efecto de la epinefrina en el hígado, a través del AMP cíclico.

en que los sistemas de la adenilciclasa, en las diferentes células de órgano destinatario, difieren en sus capacidades de activación por parte de las diferentes hormonas. Esto se explica mejor por diferencias cualitativas de los sitios receptores de la membrana en los diferentes tejidos. Así, los lugares receptores de adenilciclasa, en las células hepáticas, son capaces de interactuar con la epinefrina, pero no con la hormona paratiroidea, mientras en el hueso ocurre exactamente lo contrario.

Hay un segundo problema relacionado con el AMP cíclico y la especificidad: ¿Cómo ocurre que varias hormonas, todas las cuales influyen sobre el AMP cíclico, puedan tener efectos diferentes sobre la misma célula? La explicación más probable es la de que hay en la célula sitios receptores cualitativamente diferentes, algunos de los cualres responden a una hormona, y otros a otra. Esta hipótesis llega a postular una disociación del AMP cíclico en la célula, es decir, el AMP cíclico producido como resultado de la interacción entre la hormona A y su sitio receptor específico, no logra el acceso al mismo sitio intracelular del AMP cíclico generado por la interacción de la hormona B y su sitio receptor (y viceversa).

Mecanismo de acción de las hormonas esteroides Como se mencionó anteriormente, el común denominador de la mayoría (si no de la totalidad) de los efectos de las hormonas esteroides, es un aumento en la síntesis de proteínas (enzimas, proteínas estructurales, etc.) por parte de sus células específicas de órgano destinatario. Este aumento de síntesis proteica es el resultado de la estimulación de la síntesis de RNA inducida por la hormona. El mecanismo real mediante el cual influyen las hormonas esteroides sobre los constituyentes nucleares para alterar la tasa de síntesis del RNA es en la actualidad, materia de intenso estudio. El primer paso lo constituye el desplazamiento del esteroide a través de la membrana exterior de la célula hasta el citoplasma celular (las hormonas esteroides, a diferencia de las hormonas proteicas y las aminas, son completamente solubles en lípidos y pueden cruzar fácilmente las membranas celulares). Una vez dentro de la célula, la hormona se une a una proteína citoplásmica soluble, específica de la hormona. Dicha proteína que contiene sitios receptores moleculares, específicos de la respectiva hormona esteroide, se conoce como "receptor". El complejo hormona-proteína se desplaza luego hacia el interior del núcleo y se combina con una proteína cromatínica (o sea, una proteína asociada con DNA) específica de ella (nótese que este sistema incluye una cascada de receptores, porque la proteína nuclear funciona como receptora del complejo original hormona- proteína). Esta interacción molecular es la que desencadena la síntesis del RNA específico, esto es, la transcripción de las secuencias pertinentes del DNA, aunque la forma en que lo hace es completamente desconocida. Este sistema ha llegado a denominarse "modelo de receptor móvil" ya que comprende el desplazamiento del complejo hormona-receptor desde el citoplasma hasta el interior del núcleo. Por el contrario, el sistema del AMP cíclico descrito anteriormente, utiliza sitios receptores fijos en la membrana externa de las células de órgano destinatario.

Interacciones hormonales sobre las células de órgano destinatario

Dado que virtualmente todas las hormonas se están secretando siempre a cierta tasa, en todo momento existen concentraciones sanguíneas finitas de todas las hormonas. Dichas concentraciones son de gran variación en sus respuestas a los estímulos, pero dado que la sangre contiene *algo* de cada hormona, las células están constantemente expuestas a los efectos simultáneos de muchas hormonas. Esto permite interacciones complejas hormona-hormona en las células de órgano destinatario, siendo el fenómeno más importante el de la *permisión*. En términos generales, sucede con frecuencia que la hormona A debe estar presente para que se pueda ejercer el efecto de la hormona B. En esencia, A está "permitiendo" que B ejerza su acción. Generalmente se requiere sólo una cantidad muy pequeña de la hormona permisiva. Por ejemplo (Figura 7-5), la hormona epinefrina no produce marcada liberación de ácidos grasos del tejido adiposo sino sólo en presencia de la hormona tiroidea. Muchos de los defectos observados cuando se extirpa una glándula endocrina o cesa de funcionar por enfermedad, se deben realmente a pérdida del poder permisivo de la hormona secretada por esa glándula.

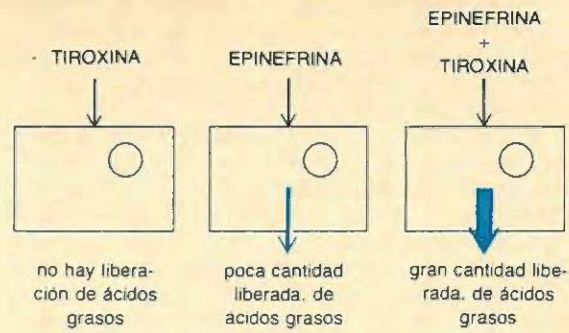


FIGURA 7-5
Capacidad de la tiroxina para permitir la liberación inducida por la epinefrina, de ácidos grasos, de las células del tejido adiposo.

Efectos farmacológicos

La administración de cantidades muy grandes de una hormona puede tener resultados que nunca se observan en una persona normal, aunque a veces estos efectos, denominados *farmacológicos*, ocurren en enfermedades endocrinas cuando se secretan cantidades excesivas de hormona. Estos efectos son de gran importancia en medicina pues las hormonas, en dosis farmacológicas, se utilizan como agentes terapéuticos. El ejemplo más famoso es quizás el de la hormona suprarrenal, el cortisol, que es muy útil para suprimir reacciones alérgicas e inflamatorias. Ciertos cambios mentales que incluyen verdaderas psicosis, pueden también inducirse por medio de cantidades grandes de cortisol, y frecuentemente constituyen un síntoma alarmante en pacientes aquejados de hiperactividad de las glándulas suprarrenales.

Al considerar las complejidades de las interrelaciones hormonales, no sorprende que la extirpación de una glándula endocrina pueda producir un asombroso conjunto de anormalidades, en la misma forma en que una hipersecreción marcada puede inducir muchos efectos. Hasta hace muy poco, la fisiología endocrina consistía principalmente en el estudio de estos efectos de exceso y deficiencia. Esta clase de estudio suministra datos importantes, pero no clarifica realmente el control reflejo básico de las hormonas, es decir, el cambio ambiental que incrementa o disminuye la secreción. Quizás el principal problema era (y lo es aún, en parte) la falta de métodos sensibles para medir las concentraciones hormonales en la sangre. El desarrollo de tales métodos ha llevado a algunos cambios sorprendentes tanto en los conocimientos como en las hipótesis. Por ejemplo, se ha demostrado recientemente que la concentración sanguínea de la hormona del crecimiento no se eleva durante los períodos de rápido crecimiento; esto no significa que la hormona del crecimiento no sea importante al respecto, sino solamente que los reguladores primarios del crecimiento son otros factores, y que la hormona del crecimiento desempeña un papel de tipo más

permisivo. Por el contrario, las concentraciones sanguíneas de la hormona del crecimiento cambian mucho en respuesta a cierta variedad de estímulos, y tales observaciones han obligado a reevaluar completamente toda la fisiología de esta hormona.

Control de la secreción hormonal

Los últimos capítulos describirán la fisiología detallada de las hormonas y los reflejos en que participan, los cuales son análogos a los reflejos completamente nerviosos, descritos en el Capítulo 6; la hormona que viaja en la sangre sirve de vía del arco reflejo. Ahora describimos ciertos tipos de estímulo directo que actúan sobre las células endocrinas para lograr la producción y liberación de las hormonas en la sangre. Si a una célula glandular endocrina se la considera análoga a una neurona, el tema de esta sección es análogo al de la entrada sináptica a la neurona, sea de facilitación, sea de inhibición.

La Tabla 7-1 resume las principales hormonas. Es apenas obvio que hay un gran número de hormonas, cada una de las cuales tiene su propia entrada única de control. Memorizar en este momento la tabla no tendría sentido. Cada hormona se describirá detalladamente más adelante. El grupo se presenta aquí, en parte como referencia, pero principalmente, para ilustrar los diferentes denominadores comunes del control hormonal; una apreciación de estos patrones básicos debe facilitar en gran manera la comprensión de cada hormona específica, como se explicará en capítulos posteriores. (La tabla 7-1 enumera solamente las hormonas que se consideran más importantes; en otros capítulos se hará mención de otras hormonas, unas conocidas y otras cuya existencia se sospecha; su omisión en esta tabla no implica que ellas no sean verdaderas hormonas.)

Es evidente, según la tabla, que la *glándula pituitaria* (o hipófisis) es de gran importancia en la secreción hormonal. Esta glándula descansa en una cavidad ósea, exactamente debajo del hipotálamo (Figura 7-6), al cual está conectada por un tallo que contiene neuronas y pequeños vasos sanguíneos, cuyas funciones se describirán luego. Está compuesta por tres lóbulos, cada uno de los cuales es una glándula más o menos diferente. Ellos son los *lóbulos anterior, intermedio* y *posterior*. Los lóbulos anterior y posterior tienen también el nombre de *adenohipófisis* y *neurohipófisis*, respectivamente. En el hombre, el lóbulo intermedio es rudimentario, y su función no resulta clara. Contiene dos sustancias conocidas como hormonas melanocito-estimulantes (MSH) las cuales, según se sabe, hacen que la piel se obscurezca en los vertebrados inferiores; sin embargo, se desconoce su función en el hombre.

TABLA 7-1
Resumen de las principales hormonas y sus controles inmediatos más importantes

Glándula	Hormona	Secreción controlada directamente por:
Pituitaria anterior	Hormona del crecimiento	Factor liberador hipotalámico HC
	Hormona estimulante de la tiroides (TSH)	Factor liberador hipotalámico HET y tiroxina
	ACTH	Factor liberador hipotalámico HACT y cortisol
	Hormonas gonadotrópicas: FSH y LH	Factores de liberación hipotalámicos HEF y HL y en la mujer: estrógeno y progesterona, en el hombre: testosterona
	Prolactina	Factor inhibidor hipotalámico de prolactina
		TSH
Tiroides	Tiroxina	Concentración de calcio en el plasma sanguíneo
	Calcitonina	
Corteza adrenal	Cortisol	ACTH
	Aldosterona	Concentración de angiotensina y plasma K^+
Gónadas		FSH y HL
Mujer: ovarios	Estrógeno y progesterona	LH
Hombre: testículos	Testosterona	
Pituitaria posterior	Oxitocina y hormona antidiurética (ADH, vasopresina)	Potenciales de acción en las neuronas secretorias hipotalámicas
Médula suprarrenal	Epinefrina y norepinefrina	Neuronas preganglionares simpáticas
Paratiroides	Hormona paratiroidea (PH)	Concentración de calcio en el plasma sanguíneo
Páncreas	Insulina y glucagón	Concentración de glucosa en el plasma sanguíneo †
Riñones	Renina-angiotensina y eritropoyetina	Ver capítulos 10 y 11
Tracto gastrointestinal	Ver capítulo 12	Ver capítulos 12

† En el capítulo 13 se hará una descripción de otras formas de control de la secreción de la insulina y el glucagón.

Las hormonas de la pituitaria anterior

A pesar de su estrecha proximidad al cerebro, la pituitaria anterior no es nerviosa; está compuesta, antes bien, de verdadero tejido glandular, el cual produce por lo menos seis hormonas proteicas diferentes. Se han establecido varias evidencias de que cada hormona es secretada por un tipo diferente de célula. La secreción de cada una de las seis hormonas ocurre independientemente de las otras; o sea, la pituitaria anterior comprende, en efecto, seis glándulas endocrinas asociadas anatómicamente en una sola estructura.

La principal función de dos de las hormonas de la pituitaria anterior es la de estimular la secreción de otras hormonas: (*1*) La *hormona estimulante de la tiroides* (TSH) induce la secreción de la hormona tiroidea[1] por parte de la tiroides. (2) La *hormona adrenocorticotrópica* (ACTH), que significa "hormona que estimula la corteza adrenal" es responsable de la estimulación del *cortisol*. Así pues, los órganos destinatarios importantes para la TSH y la ACTH son la tiroides y la corteza adrenal, respectivamente.

Otras dos hormonas de la pituitaria anterior, las *hormonas gonadotrópicas*, a saber la *hormona estimulante del folículo*

[1] Hormona tiroidea es un término que comprende dos hormonas íntimamente relacionadas (la tiroxina y la triyodotironina, secretadas por la glándula tiroides). Para simplificar, nos referiremos en este libro solamente a la tiroxina que es producida en mayor cantidad.

(FSH) y la *hormona luteinizante* (LH), controlan primariamente la secreción de las hormonas sexuales (*estrógeno, progesterona* y *testosterona*) por parte de las gónadas. Las gonadotropinas difieren de la TSH y la ACTH en cuanto, además de controlar la secreción de otras hormonas, tienen un segundo papel importante, a saber el del crecimiento y desarrollo de las células reproductivas, el esperma y el óvulo. Las gónadas son los únicos órganos destinatarios de las gonadotropinas de la pituitaria anterior.

Debe ser ya clara la razón de que a la pituitaria anterior se la denomine con frecuencia glándula maestra; ella secreta seis hormonas y controla la secreción de otras tres o cuatro (según el sexo de la persona).

¿Qué sucede con las dos hormonas restantes de la pituitaria anterior? ¿Controlan también ellas la secreción de algunas otras hormonas? La respuesta es *no*. Los principales órganos destinatarios de la *prolactina* son las glándulas mamarias, y la *hormona del crecimiento* tiene múltiples efectos metabólicos en muchos órganos y tejidos. Los órganos y funciones destinatarios de las hormonas de la pituitaria anterior aparecen resumidos en la Figura 7-7.

Regresemos ahora a los órganos destinatarios de las hormonas trópicas. Hemos dicho que las tasas de secreción de la hormona tiroidea, cortisol y hormonas sexuales de las gónadas, son estimuladas por las hormonas trópicas de la pituitaria anterior. ¿Están también bajo el control de otros tipos de estímulo? La respuesta es *no* en las personas normales (y libres de embarazo). El único control de estas hormonas ocurre a través de la pituitaria. Esto se puede probar fácilmente observándolas después de la extirpación quirúrgica de la pituitaria anterior; la secreción de la hormona tiroidea, cortisol y hormonas sexuales cesa casi completamente. La glándula tiroides, la mayor parte de la corteza adrenal, y las gónadas disminuyen considerablemente de tamaño (Figura 7-8), y toman la apariencia de no-funcionantes; estas observaciones muestran claramente que las hormonas trópicas controlan no sólo la secreción de las hormonas de su glándula destinataria sino también el crecimiento y desarrollo de las glándulas destinatarias mismas. La razón de que la corteza adrenal no se atrofie completamente consiste en que, como se observa en la Tabla 7-1, las células que secretan la segunda hormona cortical importante, *aldosterona*, están controladas primariamente, no por la ACTH, sino por otros estímulos que se explicarán en el Capítulo 11.

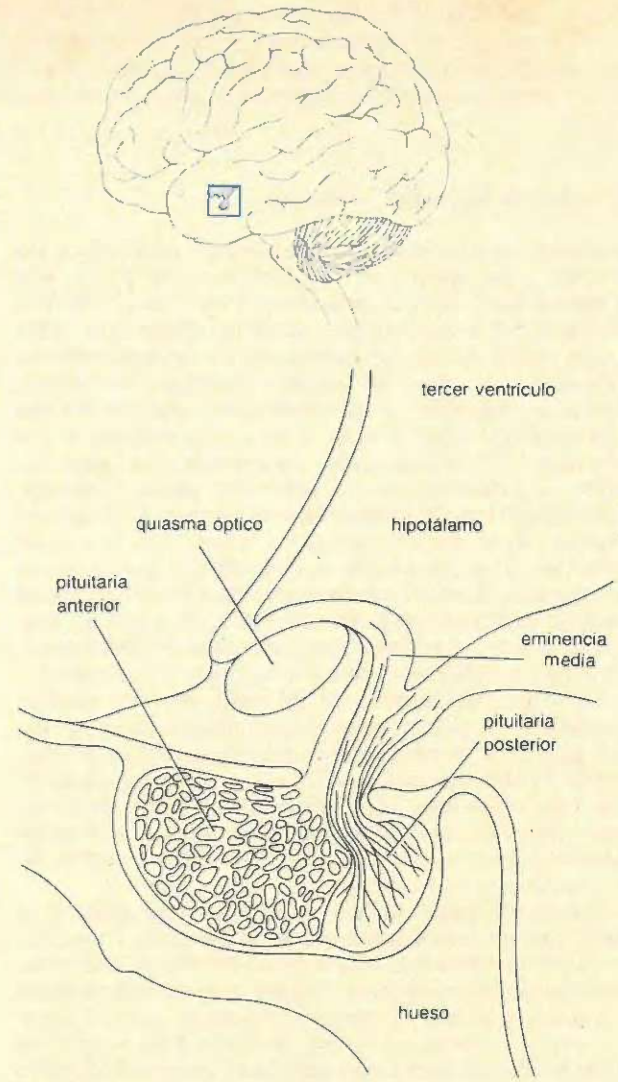


FIGURA 7-6
Relación de la pituitaria con el cerebro y el hipotálamo. (*Adaptado de Guillemin y Burgus.*)

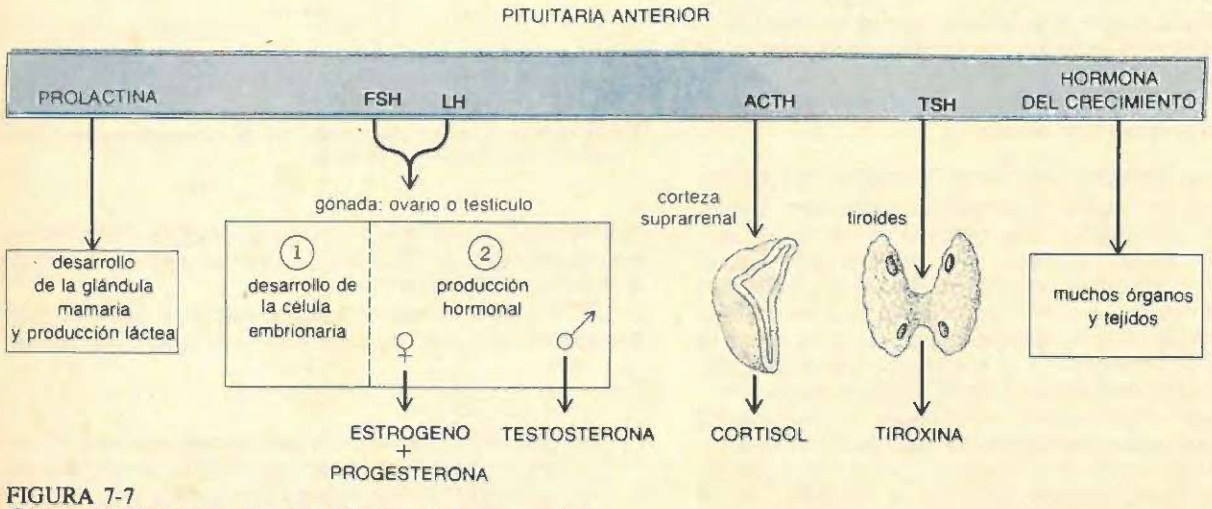


FIGURA 7-7
Organos destinatarios y funciones de las seis hormonas de la pituitaria anterior.

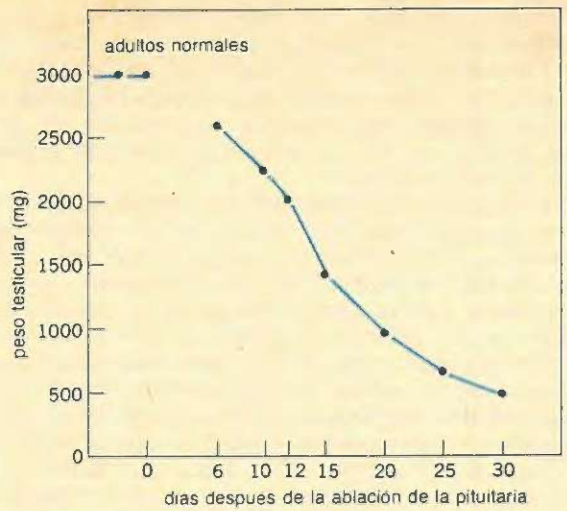


FIGURA 7-8
Disminución en el peso de los testículos después de la ablación de la pituitaria en ratas machos adultos. (*Adaptado de Steinberg y Nelson.*)

Control de la secreción hormonal de la pituitaria anterior

¿Qué estímulos directos controlan la secreción de las hormonas de la pituitaria anterior? Un tipo importante de impulso para las hormonas trópicas lo constituye la hormona misma de la glándula destinataria, un bonito ejemplo de retroalimentación negativa (Capítulo 5). Así pues, la ACTH estimula la secreción de cortisol y aumenta la concentración sanguínea del mismo, el cual actúa sobre la pituitaria anterior para inhibir la liberación de ACTH. De este modo, cualquier aumento en la secreción de ACTH queda parcialmente impedido por el aumento resultante en la secreción de cortisol, como se aprecia en la Figura 7-9. Este mismo patrón de retroalimentación negativa lo ejercen la tiroxina y las hormonas sexuales sobre sus respectivas hormonas trópicas de la pituitaria (los efectos de las hormonas sexuales realmente son más complejos que los que aparecen en la figura, como se explicará en el Capítulo 14). Es evidente que tal sistema es altamente eficaz para amortiguar las respuestas hormonales, o sea, limitar los extremos en las tasas de secreción hormonal. Sin embargo, si esta relación de retroalimentación negativa fuera la única fuente de control de la pituitaria anterior, no habría manera de alterar la respuesta de dicha pituitaria anterior; siempre se mantendría algún equilibrio inmodificable en las concentraciones sanguíneas de las hormonas de la pituitaria y del órgano destinatario. Obviamente, debe haber algún otro tipo de estímulo para la pituitaria anterior. En realidad, este otro estímulo es el principal control de la función de la pituitaria anterior.

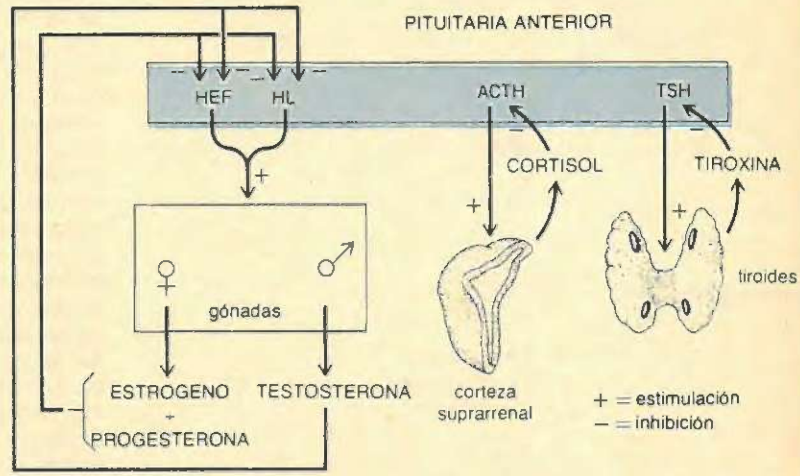


FIGURA 7-9
Retroalimentación negativa de las hormonas del órgano destinatario a sus respectivas hormonas trópicas de la hipófisis anterior.

Los principales estímulos que controlan la liberación de las hormonas de la pituitaria anterior son un grupo de los así denominados factores liberadores, producidos en el hipotálamo. Una apreciación de las relaciones anatómicas entre el hipotálamo y la pituitaria anterior es esencial para comprender este proceso. Aunque la pituitaria anterior está exactamente debajo del hipotálamo, no hay conexiones nerviosas importantes entre los dos, pero hay una conexión poco común, entre los capilares (Figura 7-10); un grupo de capilares de la base (*eminencia media*) del hipotálamo, se recombina en pequeños vasos que descienden por el tallo de conexión hacia el interior de la pituitaria anterior, donde se ramifican y forman la mayor parte de los capilares de la pituitaria anterior. Ellos ofrecen pues una ruta local para la circulación de la sangre capilar desde el hipotálamo hasta la pituitaria anterior. Es el denominado *sistema portal hipotálamo pituitario*, una de las conexiones vasculares más cortas y más decisivas de todo el organismo. Se cree que los axones de las neuronas que se originan en diversas áreas del hipotálamo, terminan en la eminencia media alrededor de los orígenes de los capilares hipotalámicos de los vasos portales. Estas neuronas secretan en los capilares sustancias que son transportadas por los vasos portales a la pituitaria anterior, donde actúan sobre las diferentes células de la pituitaria para controlar la secreción hormonal (Figura 7-11). Nos ocupamos aquí de múltiples sustancias discretas, cada una de las cuales controla la liberación de una sola clase (o a lo sumo dos) de hormona pituitaria. La mayoría de estas sustancias estimulan la liberación de sus hormonas respectivas, y por ello se denominan *factores liberadores hipotalámicos* (factor liberador de TSH, factor liberador de ACTH, etc.). Por lo menos una, la que controla la secreción de prolactina, inhibe en vez de estimular, la liberación de la prolactina, denominándose por esto *factor inhibidor de prolactina* (PIF). Más aún, el sistema puede ser todavía más complejo que éste en cuanto la prolactina, la hormona del crecimiento, y quizás otras hormonas pueden estar controladas por sistemas dobles de sustancias hipotalámicas, una inhibitoria y la otra estimulatoria.

Parece que cada factor es secretado solamente por neuronas de una porción discreta del hipotálamo, esto es, un grupo de neuronas segrega PIF, un grupo diferente segrega el factor liberador de TSH, etc. A pesar del origen de las

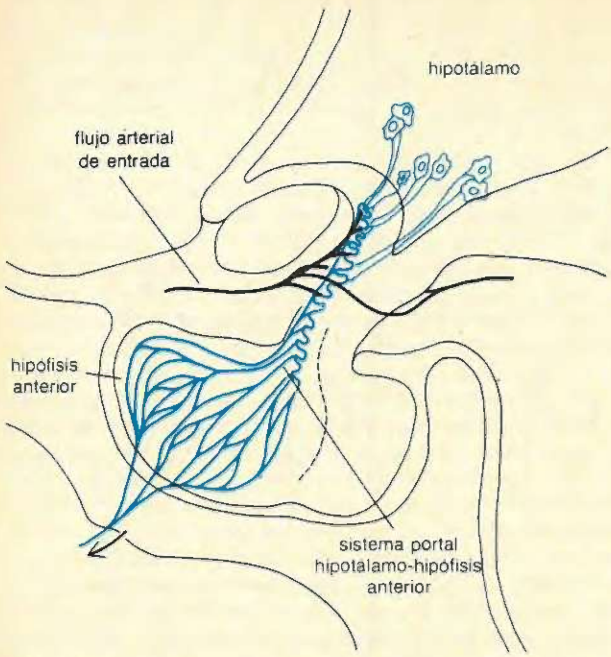


FIGURA 7-10
Resumen esquematizado de las conexiones vasculares del hipotálamo y la hipófisis anterior. Las neuronas hipotalámicas, que secretan factores liberadores, terminan sobre las asas capilares que son el comienzo del sistema portal que transporta sangre del hipotálamo a la hipófisis anterior.

neuronas hipotalámicas, todos los factores liberadores son segregados en los vasos portales hipotalamopituitarios. El

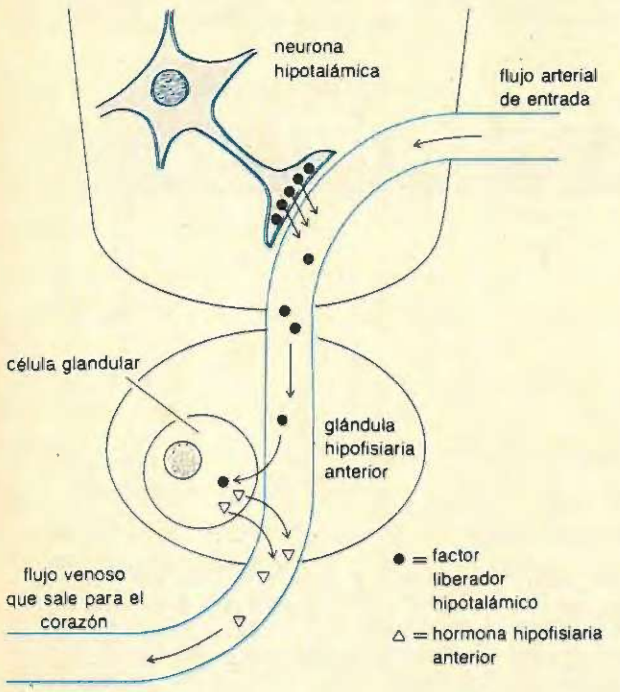


FIGURA 7-11
Control de la secreción hipofisiaria anterior por parte de un factor liberador hipotalámico.

lector se habrá dado cuenta de que todas estas sustancias cumplen todos los criterios de nuestra definición de hormona, y de que realmente deben llamarse así, en vez de factores. Este cambio en la nomenclatura es de neta actualidad. Debe también anotarse que los factores "liberadores" controlan no sólo la liberación de sus respectivas hormonas pituitarias, sino también su síntesis.

Estas relaciones forman la mayor parte de las bases de la neuroendocrinología. Establecimos anteriormente que los sistemas nervioso y endocrino realmente funcionan como un solo sistema interrelacionado; la pituitaria anterior puede ser la glándula maestra, pero su función es controlada básicamente por el hipotálamo mediante los factores liberadores. Parece actualmente que muchos trastornos patológicos caracterizados por secreción inadecuada de una o más hormonas pituitarias realmente se deben a un mal funcionamiento hipotalámico y no a una enfermedad pimaria de la pituitaria.

Nuestro análisis ha llevado la cuestión crítica un poco más allá: los factores liberadores hipotalámicos controlan la función de la pituitaria anterior, pero, ¿qué controla la secreción de los factores liberadores? La respuesta es: el estímulo nervioso y hormonal a las neuronas hipotalámicas que secretan los factores liberadores. El hipotálamo recibe estímulo, tanto facilitatorio como inhibitorio, virtualmente desde todas las áreas del organismo; el tipo específico de estímulo que controla la tasa de secreción de los factores liberadores específicos se describirá en capítulos posteriores, al tratar de la hormona propia de la pituitaria anterior o glándula destinataria. Por ahora es suficiente anotar que los trastornos endocrinos pueden generarse por alteración de la actividad hipotalámica, mediante todos los tipos de actividad nerviosa, tales como tensión, ansiedad, etc. Un ejemplo es la esterilidad producida por severos trastornos emocionales.

Son también importantes las influencias hormonales sobre el hipotálamo. Parte del efecto de retroalimentación negativa de la tiroxina, cortisol y hormonas sexuales sobre la secreción de hormonas trópicas de la pituitaria es mediada realmente por el hipotálamo, es decir, por inhibición de la secreción de los factores liberadores. Por ejemplo, el cortisol actúa no sólo directamente sobre la pituitaria anterior para inhibir la secreción de ACTH, sino también sobre el hipotálamo para inhibir la secreción del factor liberador de ACTH, evento que reduce asimismo la secreción del ACTH. En la actualidad, hay aún controversia sobre la importancia cuantitativa de estos dos sitios de retroalimentación negativa para las diferentes hormonas, pero parece probable la generalización de que ambos sitios estén implicados, aunque en diferente medida respecto de cada hormona. Además, es muy probable que la hormona del crecimiento, una de las dos hormonas de la pituitaria anterior que no tienen hormonas de órgano destinatario, ejerza un control de retroalimentación negativa a través del hipotálamo, sobre su propia secreción. En la actualidad, la situación de la prolactina es muy poco clara para permitir especulaciones. La descripción de las interrelaciones del hipotálamo, pituitaria anterior y glándulas destinatarias, queda ya completa según se observa en la Figura 7-12.

Antes de abandonar este tema, presentamos algunos de los muchos tipos de hallazgos experimentales que sustentan el cuadro que se acaba de presentar, en parte por razón del interés inherente, y también porque pueden facilitar su comprensión.

1 La estimulación eléctrica de áreas discretas del hipotálamo provoca la secreción de hormonas de la pituitaria anterior.
2 Y a la inversa, la destrucción de las mismas áreas origina reducción marcada de la secreción de la pituitaria anterior y evita los aumentos que ocurren normalmente en respuesta a los estímulos fisiológicos.

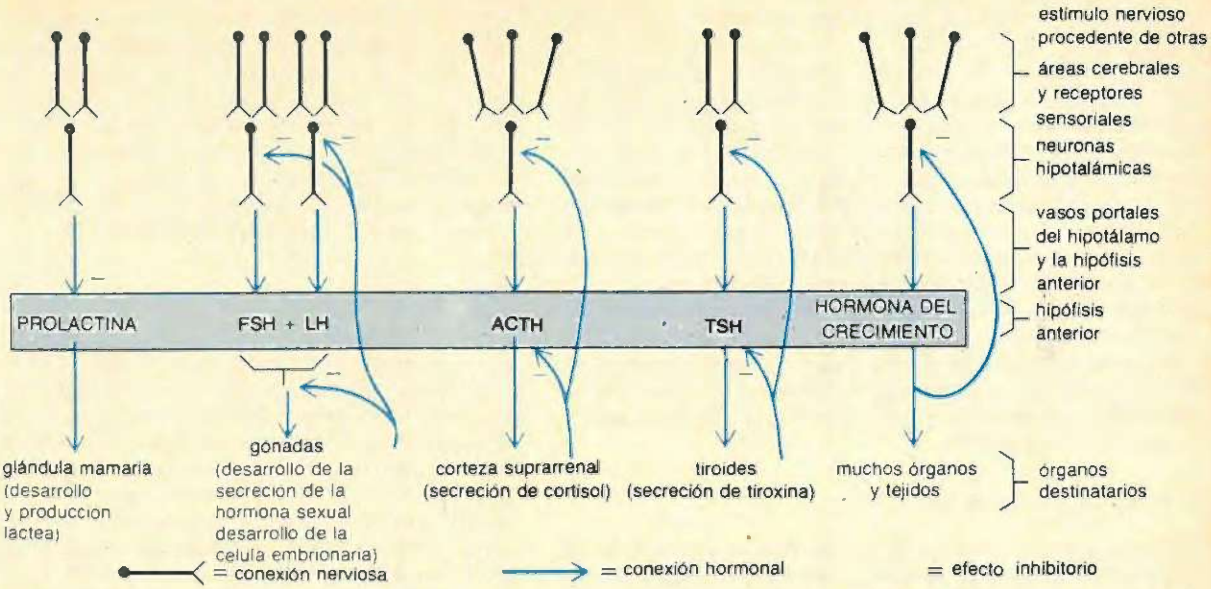


FIGURA 7-12
Resumen de las relaciones entre los nervios, la hipófisis anterior, y el órgano destinatario. Se considera muy probable que este modelo resultará más complicado a medida que progrese la investigación. Por ejemplo, la evidencia actual indica la posible existencia de un sistema doble de sustancias hipotalámicas, una inhibitoria y otra excitatoria, tanto para la hormona de crecimiento como para la prolactina.

3 El transplante de la pituitaria a un sitio distante del organismo, produce los mismos efectos que el punto 2, y el retransplante a un área que esté exactamente debajo del hipotálamo origina el restablecimiento de la función, después de la regeneración de los vasos portales hipotalamopituitarios.
4 La destrucción de los vasos portales y la prevención de la regeneración producen los mismos efectos que el punto 2.
5 Se han extraído sustancias del hipotálamo que ocasionan liberación selectiva de hormonas de la pituitaria anterior. Recientemente, a dos de los factores liberadores (los de TSH y LH) se los ha aislado, identificado y sintetizado. La hazaña de aislar e identificar el factor liberador de TSH requirió 7 toneladas de tejido hipotalámico obtenido de 5 millones de ovejas (el tejido se obtuvo en mataderos); la cantidad final de factor liberador puro fue de 1 mg.
6 El tejido de la pituitaria anterior puede extraerse del organismo y cultivarse, pero las células disminuyen rápidamente de tamaño y pierden sus funciones. La adición de extracto hipotalámico al cultivo del tejido hace desarrollar nuevamente las células, las cuales comienzan realmente a secretar hormonas en el tubo de ensayo.
7 En experimentos realizados para estudiar la prolactina, los hallazgos han resultado exactamente opuestos a todos los anteriores, es decir, la pituitaria en el cultivo del tejido secreta normalmente grandes cantidades de prolactina y, cuando se le agrega extracto hipotalámico, disminuye la secreción.

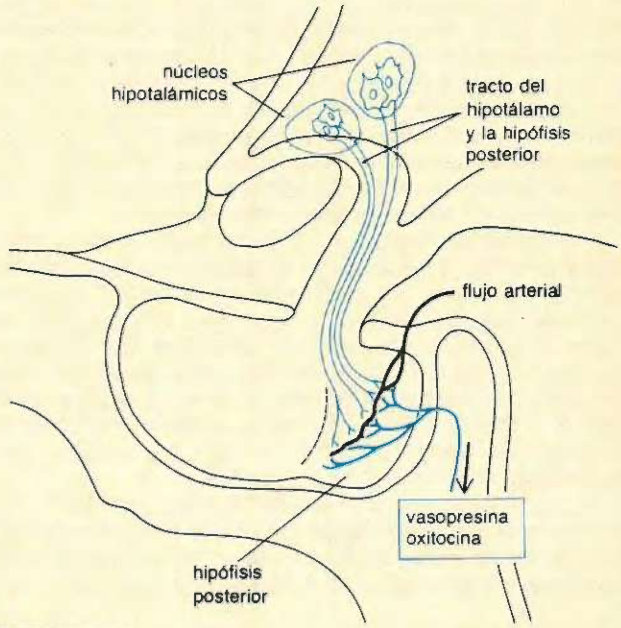


FIGURA 7-13
Relaciones entre el hipotálamo y la hipófisis posterior (*Adaptado de Guillemin y Burgus.*)

Función del hipotálamo y la hipófisis posterior

La *pituitaria posterior* descansa exactamente detrás de la pituitaria anterior, en la misma cavidad ósea, en la base del hipotálamo, pero su estructura es totalmente diferente de la de su vecina. La pituitaria posterior, o neurohipófisis, es realmente una prolongación del hipotálamo y es exactamente tejido nervioso. Dos conjuntos bien definidos de neuronas hipotalámicas envían fibras nerviosas que pasan por el tallo conector, para terminar en la pituitaria posterior en estrecha proximidad a los capilares (Figura 7-13). Las dos hormonas, *oxitocina* y *hormona antidiurética* (ADH, vasopresina), liberadas de la pituitaria posterior se sintetizan realmente en las células hipotalámicas; encerradas en pequeñas vesículas, se desplazan lentamente hacia el citoplasma de los axones nerviosos (3 mm/día) para acumularse en las terminaciones nerviosas. La liberación en el interior de los capilares ocurre en respuesta a la generación de un potencial de acción dentro del nervio. Así, estas neuronas hipotalámicas secretan hormonas de una manera completamente análoga a la descrita anteriormente para los factores hipotalámicos de liberación, con la diferencia esencial de que los factores de liberación se secretan dentro de los capilares que descargan directamente en la pituitaria anterior, mientras los capilares de la pituitaria

posterior drenan básicamente en la circulación general del organismo.

Es evidente, por lo tanto, que el término hormonas de la pituitaria posterior no resulta muy apropiado ya que realmente las hormonas se sintetizan en el hipotálamo, del cual la pituitaria posterior es simplemente una extensión. Sin embargo, cuando se descubrieron la oxitocina y la hormona antidiurética, no se sabía esto y se creyó que ambas se sintetizaban en pequeñas células de la pituitaria posterior de las cuales hoy se sabe que son células de tejido conectivo. Sin duda alguna, toda la pituitaria posterior puede extirparse quirúrgicamente con sólo una pérdida temporal de la secreción de oxitocina y HAD; pronto crecen los capilares a lo largo del tallo conjuntivo y la liberación hormonal retorna a sus niveles normales. Debemos por lo tanto agregar dos nombres más a nuestra creciente lista de hormonas que se hallan bajo el control directo o indirecto del hipotálamo.

La epinefrina y la médula suprarrenal

Como se expuso en el Capítulo 6, la *medula suprarrenal* es realmente un ganglio simpático sobredesarrollado cuyos cuerpos celulares no emiten fibras nerviosas, pero liberan sus sustancias activas directamente en la sangre, cumpliendo así los criterios de una glándula endocrina. En el hombre, la hormona liberada por la médula es, en su mayor parte, *epinefrina* (también se libera una cantidad reducida de norepinefrina), sustancia estrechamente relacionada con la norepinefrina, que tiene empero varias propiedades funcionales completamente diferentes. Para controlar la secreción de epinefrina, la médula suprarrenal se comporta exactamente como un ganglio simpático y depende de la estimulación de las fibras preganglionares simpáticas. La destrucción de estas fibras aferentes ocasiona marcada reducción en la liberación de epinefrina y ausencia de aumento en la secreción, en respuesta a los estímulos fisiológicos usuales.

La médula suprarrenal se visualiza mejor como un reforzador general de la actividad simpática. Su secreción de epinefrina en la sangre sirve para aumentar las funciones generales del simpático en el organismo. Estudiaremos en capítulos posteriores los reflejos específicos que producen facilitación de la actividad simpática y desencadenan la secreción de epinefrina; baste decir que estos reflejos están bajo el el estricto control de centros cerebrales superiores, especialmente del hipotálamo. He aquí otra hormona que literalmente es producto del sistema nervioso.

El lector debe tener cuidado de distinguir entre la médula suprarrenal y la corteza suprarrenal que la rodea. Son estructuras completamente distintas y, en la actualidad, el valor adaptativo de su proximidad anatómica no está claro.

Hormonas controladas indirectamente por el hipotálamo o la hipófisis

Las hormonas restantes de la Tabla 7-1 son controladas por mecanismos diferentes del sistema hipotalamopituitario. Los mecanismos de control que gobiernan la aldosterona y las hormonas secretadas por los riñones se expondrán en los Capítulos 10 y 11. Las diversas hormonas producidas por el tracto gastrointestinal son liberadas en la sangre en respuesta a eventos que ocurren en el tracto mismo; se las describirá en el Capítulo 12.

Quedan solamente los mecanismos de control para las hormonas del páncreas y las glándulas paratiroides; las células de estas glándulas responden directamente a las concentraciones de glucosa[1] y calcio respectivamente, de la sangre que las alimenta. Como se explicará en otros capítulos, la función principal de la *insulina* y el *glucagón* consiste en regular la concentración de la glucosa sanguínea, mientras la principal función de la *hormona paratiroidea* es la de regular la concentración sanguínea del calcio. Los mecanismos de control son por lo tanto perfectamente apropiados y del todo simples; las células secretorias de la hormona son en sí mismas sensibles a la sustancia plasmática que regulan sus hormonas. Tales sistemas reguladores representan probablemente el tipo de mecanismo de control más primitivo desarrollado por los organismos complejos.

Resumen

En este momento, la Tabla 7-1 parece menos impresionante. Los mecanismos de control para la mayoría de las hormonas incluyen la participación directa o indirecta del hipotálamo y la pituitaria. Las hormonas de la pituitaria anterior se hallan bajo el control primario de factores liberadores secretados por las neuronas del hipotálamo en los vasos portales hipotalamopituitarios. A su vez, las cuatro hormonas trópicas de la pituitaria anterior controlan la secreción hormonal de sus glándulas de órganos destinatarios, la tiroides, la corteza suprarrenal, y las gónadas. Estas glándulas ejercen control de retroalimentación negativa sobre su propia secreción mediante los efectos de sus hormonas sobre el hipotálamo y la pituitaria anterior. El hipotálamo mismo produce dos hormonas, la oxitocina y la HAD, las cuales son liberadas de las terminaciones nerviosas de la pituitaria posterior. Y finalmente, el hipotálamo ejerce profundo control sobre el sistema nervioso autónomo, incluyendo la médula suprarrenal. Así, esta pequeña área del cerebro que pesa 4 g en el ser humano adulto, actúa como un centro integrador compacto, recibiendo mensajes tanto nerviosos como hormonales de todas las áreas del cuerpo, y enviando mensajes eferentes, también por vía nerviosa y hormonal. Como veremos, regula asimismo la temperatura corporal, la ingestión de alimentos, el balance hídrico y una multitud de otras actividades autónomas, endrocrinas y del comportamiento. A pesar del papel central del sistema hipotalamopituitario, hay hormonas importantes cuya secreción es controlada, por lo menos en parte, por mecanismos completamente distintos, incluyendo la aldosterona de la corteza suprarrenal, la insulina y el glucagón del páncreas, la hormona paratiroidea, varias hormonas renales, y un grupo de hormonas gastrointestinales.

Dejando establecido este planteamiento básico, los siguientes capítulos describirán las funciones propias de cada una de las principales hormonas y los cambios ambientales específicos e impulsos aferentes que inducen la alteración refleja de sus tasas de secreción.

El problema de la secreción hormonal múltiple

El fenómeno de la secreción hormonal múltiple por parte de una sola glándula es del todo evidente en la Tabla 7-1. En ciertas glándulas, como el páncreas, las hormonas son secretadas por células completamente diferentes; en otras glándulas, es probable que, aunque existe alguna separación de funciones, una sola célula puede secretar más de una hormona. Aún en tales casos, es esencial darse cuenta de que cada hormona tiene su propio mecanismo de control, es decir, no hay una liberación masiva e indiscriminada de las diversas hormonas.

[1] Otros estímulos importantes que controlan la secreción de insulina y glucagón se explicarán en el Capítulo 13.

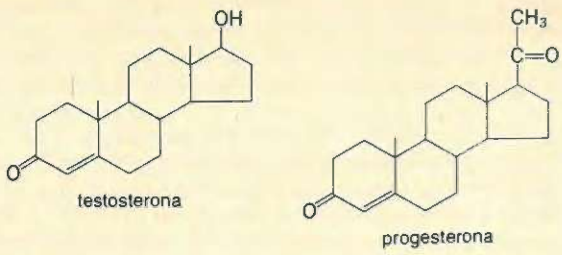


FIGURA 7-14
Estructuras de la testosterona y la progesterona.

La corteza suprarrenal y las gónadas presentan un problema particularmente difícil de secreción múltiple de hormonas. Las hormonas secretadas por estos órganos tienen todas un tipo anular común de estructura lípida cíclica, conocida como esteroide. Ciertos cambios sutiles en la molécula esteroide producen grandes alteraciones en la actividad fisiológica (compárense por ejemplo, las estructuras de la hormona sexual masculina, la testosterona, y una de las hormonas sexuales femeninas, la progesterona, en la Figura 7-14). Las vías bioquímicas que llevan a la síntesis de los esteroides son complejas y se traslapan de tal modo que las suprarrenales y las gónadas secretan esteroides similares. Solamente aparecen en la Tabla 7-1 las más importantes, pero el lector debe pensar también en varios hechos:

1 Hay varias hormonas sexuales masculinas estrechamente relacionadas, denominadas todas *andrógenos*. La testosterona es la hormona dominante del grupo y, en general, preferiremos este nombre al término más general, andrógenos, al referirnos a las hormonas gonádicas masculinas.
2 El nombre estrógeno es realmente un término general cuya utilización comprende varias hormonas sexuales normalmente secretadas, muy relacionadas entre sí.
3 Las glándulas suprarrenales secretan normalmente cantidades significativas de andrógeno y estrógeno.
4 Las gónadas masculina y femenina secretan normalmente cantidades muy pequeñas de estrógeno y andrógeno, respectivamente, pero las cantidades son probablemente demasiado reducidas para ser significativas (a excepción de que recuerdan que no hay sustancias químicas exclusivas del hombre o la mujer).

Este cruce de capacidades secretorias puede llevar a trastornos importantes de inducción patológica. Describiremos uno de éstos, el *virilismo suprarrenal,* como ejemplo de los estragos que un solo defecto puede causar en muchos mecanismos de control (Figura 7-15). Una vía para la síntesis de andrógenos se ramifica a partir de la vía sintética normal del cortisol. Una cantidad muy pequeña de este andrógeno es liberada por las células suprarrenales, en la sangre. El defecto básico del virilismo suprarrenal es la deficiencia congénita de la enzima que cataliza un paso en la formación del cortisol por debajo de esta vía colateral; por consiguiente, la vía sintética es bloqueada en la etapa 1. El resultado es una disminución en la secreción del cortisol, que lleva a una concentración sanguínea subnormal de esta hormona (2). El sistema hipotalamopituitario no está sujeto, por consiguiente, al efecto de retroalimentación negativa normal del cortisol, y se aumenta notoriamente la secreción del factor liberador de la ACTH y de la ACTH en sí misma (3 y 4). La hormona trópica estimula intensamente la suprarrenal. Sin embargo, debido a la existencia del bloqueo enzimático que previene la formación del cortisol, los efectos estimulantes de la ACTH originan una producción y una liberación mayores de andrógenos suprarrenales (5) formados por la vía colateral. Los efectos de la hormona sexual masculina son más sorprendentes en la mujer, en la cual inducen una apariencia masculina. Finalmente, el efecto de retroalimentación negativa de estas grandes cantidades (6) de andrógeno en la sangre, impide la secreción del factor liberador de gonadotropinas (7) y por ende, de las

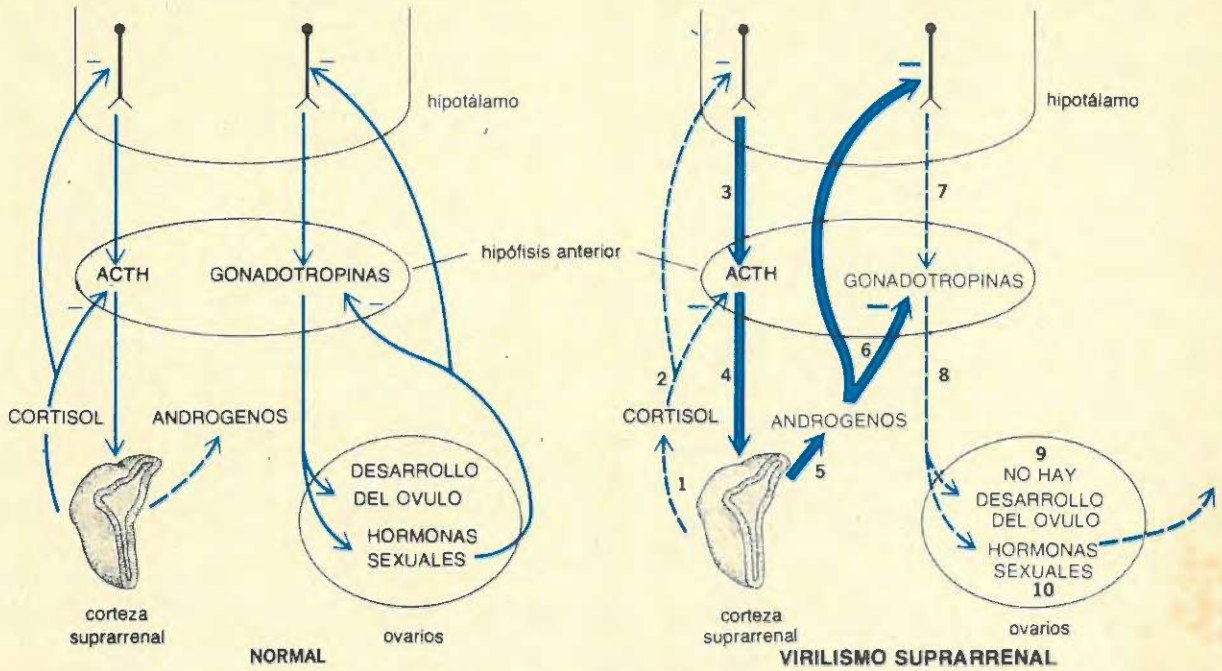


FIGURA 7-15
Secuencia de fenómenos que llevan a la masculinización, atrofia ovárica y esterilidad en una mujer de síntesis suprarrenal de cortisol **ACTH** defectuosa.

gonadotropinas mismas, originándose (8), de esta manera atrofia gonádica y esterilidad (9 y 10). Todos estos defectos pueden contrarrestarse rápidamente aplicándole cortisol al paciente.

Una fuente común de confusión respecto del sistema endocrino no se relaciona con la secreción hormonal múltiple, sino con las funciones generales mixtas que presentan las gónadas, páncreas, riñones y tracto gastrointestinal. Todos estos órganos contienen células glandulares endocrinas, pero también desempeñan otras funciones no-endocrinas completamente diferentes. Por ejemplo, la mayor parte del páncreas interviene en la producción de enzimas digestivas; éstas son elaboradas por glándulas exocrinas; es decir, los productos de secreción son transportados por canalículos que, en este caso, llevan al tracto intestinal, y no a la sangre.

La función endocrina del páncreas es desempeñada por nidos de células endocrinas completamente diferentes, diseminadas en el páncreas. Este patrón es válido para todos los órganos de función mixta; al servicio de la función endocrina hay siempre células glandulares diferentes de las otras células que constituyen el órgano.

8

Músculo

Estructura del músculo esquelético

Base molecular de la contracción

Teoría de deslizamiento de los filamentos/Actina, miosina y ATP/Proteínas reguladoras/Acoplamiento de excitación-contracción/ *Retículo sarcoplásmico/ Excitación de la membrana*

Mecánica de la contracción muscular

Sacudida simple/Adición de contracciones/Relación de longitud-tensión /Control de la tensión muscular/Acción de palanca de los músculos

Metabolismo energético del músculo

Crecimiento y diferenciación muscular

Músculo liso

Estructura del músculo liso/Clasificación del músculo liso/*Músculo liso de unidades múltiples/Músculo liso de unidades simples*

Músculo cardíaco

En el organismo ocurre una gran variedad de movimientos, entre los cuales se encuentran: los desplazamientos de los cromosomas hacia los polos de una célula durante la división celular, los movimientos de las cilias en las superficies de ciertas células, los de las células espermáticas impulsadas por prolongaciones en forma de cola, y el movimiento de las células blancas de la sangre que les permite emigrar de la sangre y penetrar en los tejidos. Aún la coagulación sanguínea implica un proceso contráctil. Así, la propiedad del movimiento no es exclusiva del músculo. Sin embargo, en otras células, el movimiento es secundario frente al desempeño de otras funciones de la célula. En cambio, la función primaria del músculo es la de generar fuerza y producir movimiento.

Se pueden identificar tres tipos diferentes de células musculares, con base en la estructura y propiedades contráctiles: (*1*) *músculo esquelético*, (*2*) *músculo liso*, y (*3*) *músculo cardíaco*. La mayor parte del músculo esquelético, como su nombre lo indica, está unida a los huesos del organismo, y su contracción es responsable de los movimientos de ciertas partes del esqueleto. El movimiento muscular esquelético también está comprometido en otras actividades del organismo, tales como la liberación voluntaria de orina y materias fecales. El músculo esquelético está bajo el control del sistema nervioso somático. Los movimientos producidos por el músculo esquelético se relacionan básicamente con las interacciones entre el organismo y el ambiente externo.

El músculo liso rodea cavidades huecas del organismo

tales como el estómago y el tracto intestinal, la vejiga urinaria, los vasos sanguíneos y el útero. La contracción del músculo liso está controlada en gran parte por el sistema nervioso autónomo y, por consiguiente, no está normalmente bajo un control consciente directo. La contracción del músculo liso está asociada con procesos que regulan el ambiente interno del organismo. El tercer tipo de músculo es el cardíaco o del corazón y, como el músculo liso, está bajo el control del sistema nervioso autónomo. Aunque hay diferencias significativas en la estructura, las propiedades contráctiles y el control de estos tres tipos de músculo, los principios fisicoquímicos que sustentan su actividad contráctil, son similares.

Estructura del músculo esquelético

El músculo esquelético es el mayor tejido del organismo, y representa del 40 al 45 por ciento del peso total corporal. Cada célula muscular es cilíndrica, de un diámetro de 10 a 100 μm, y puede tener hasta 30 cm de longitud. Una sola célula muscular constituye lo que se denomina *fibra muscular*. El término *músculo* se refiere a un número de fibras musculares que se mantienen unidas debido al tejido conjuntivo. Así pues, la relación entre una sola fibra muscular (célula) y un músculo, es similar a la que hay entre una sola fibra nerviosa (axón) y un nervio formado por muchos axones.

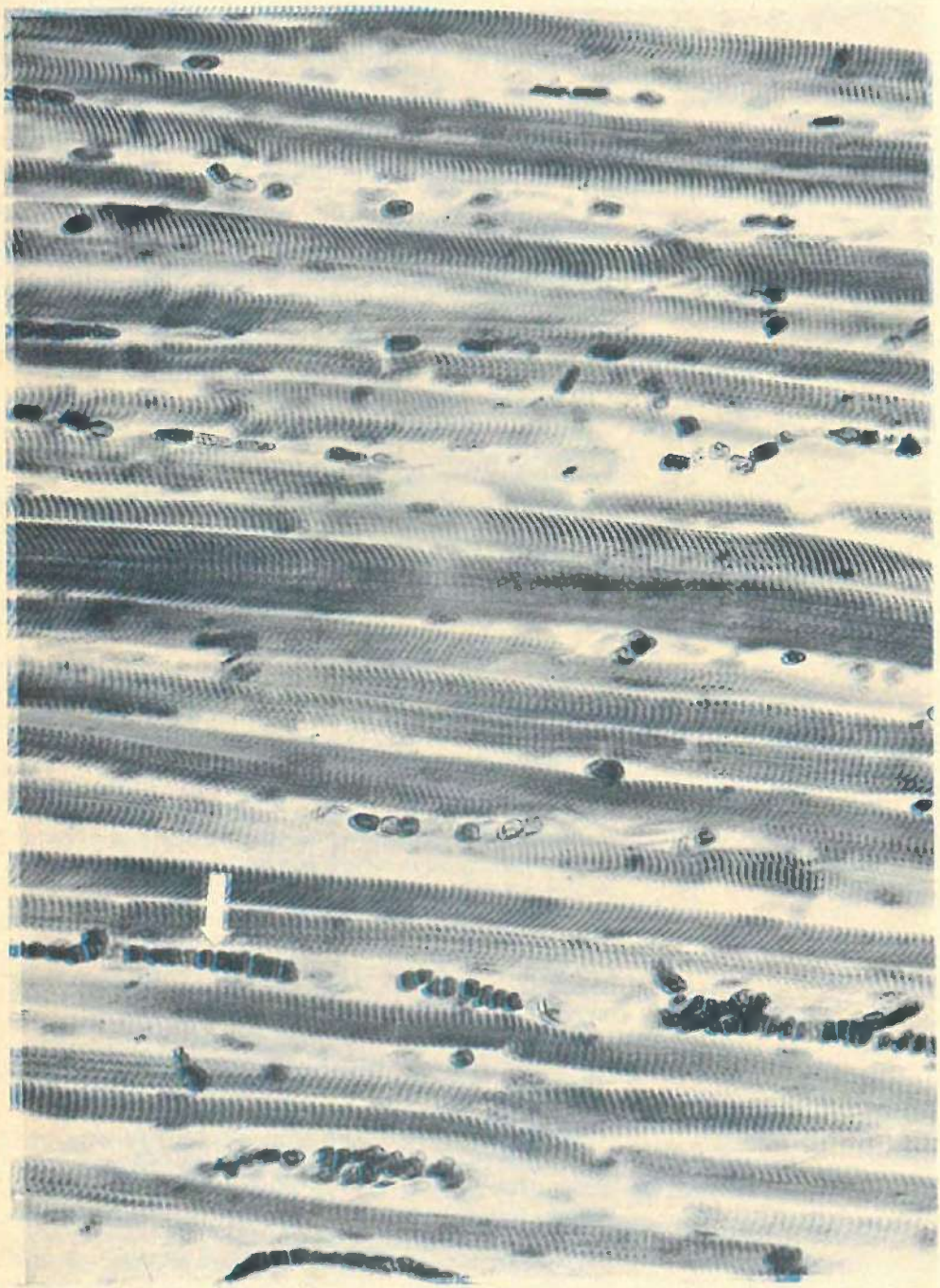


FIGURA 8-1
Fotomicrografía de fibras musculares esqueléticas estriadas. La flecha señala un vaso sanguíneo capilar. (*De Edward K. Reith y Michael H. Ross, "Atlas of Descriptive Histology", Harper & Row, Publishers, Incorporated, New York*, 1968.)

Se pueden identificar más de 600 músculos en el cuerpo humano. Algunos de ellos son muy pequeños, y están constituidos solamente por unos pocos centenares de fibras; los músculos mayores pueden contener centenares de miles de fibras. Rodeando las fibras individuales hay una red de tejido conjuntivo, a través de la cual pasan vasos sanguíneos y fibras nerviosas hacia las fibras musculares. En algunos músculos, las fibras individuales son tan largas como el músculo mismo; pero la mayoría de las fibras son más cortas que el músculo total, y sus extremos están unidos a la red de tejido conjuntivo que entrelaza las fibras musculares.

Generalmente, cada extremo del músculo está unido a un hueso mediante haces de fibras colágenas conocidas como *tendones*. El colágeno es una proteína fibrosa producida por células conocidas como fibroblastos y constituye el principal elemento del tejido conjuntivo en todo el organismo. Tiene mucha resistencia, pero no propiedades contráctiles activas. Las fibras de colágeno del tejido conjuntivo y los tendones, actúan como un marco estructural que fija las fibras musculares y el hueso. Las fuerzas generadas por los músculos que se contraen, son transmitidas a los huesos por el tejido conjuntivo y los tendones. La transmisión de fuerza del músculo al hueso opera como si varios hombres halaran de una cuerda, correspondiendo cada hombre a una sola fibra muscular, y la cuerda al tejido conjuntivo y los tendones. Algunos de éstos son muy largos y el sitio de unión entre el tendón y el hueso está bastante lejano del músculo. Así, algunos de los músculos que mueven los dedos se hallan en la porción inferior del brazo, entre el codo y la muñeca, como se puede observar meneando rápidamente los dedos y sintiendo los movimientos de los músculos en la parte inferior del brazo; están conectados a los huesos de los dedos mediante largos tendones. Si los músculos que mueven los dedos estuviesen localizados en los dedos mismos, éstos serían muy gruesos.

La Figura 8-1 presenta un corte de músculo esquelético visto con un microscopio de luz. Entre las fibras musculares individuales hay vasos sanguíneos capilares que contienen glóbulos rojos. El aspecto más llamativo de las fibras musculares lo constituye la serie de bandas transversales claras y obscuras que forman un patrón regular a lo largo de la fibra. Tanto la fibra muscular esquelética como la cardíaca, tienen este aspecto característico y se denominan *músculos estriados*; las células musculares lisas no presentan dicho patrón de bandas. Aunque parece que este aspecto es continuo a lo largo de una sola fibra, ésta realmente se halla compuesta por cierto número de elementos cilíndricos independientes, en el citoplasma de la fibra, los cuales se denominan *miofibrillas* (Figura 8-2). Cada miofibrilla tiene aproximadamente de 1 a 2μm de diámetro y continúa a lo largo de la fibra muscular. Las miofibrillas ocupan aproximadamente el 80 por ciento del volumen de la fibra y varían en número desde varios centenares hasta varios miles, según el diámetro de la fibra. Las miofibrillas forman una estriación longitudinal del músculo; las bandas de las miofibrillas forman estriaciones transversales.

Vistas con el microscopio electrónico, se hacen evidentes las estructuras causantes de dicha apariencia de bandas. Las miofibrillas constan de *miofilamentos* más pequeños (Figura 8-2), que forman un patrón regular repetido a lo largo de la fibrilla. Cada unidad de esta secuencia constituye lo que se denomina un *sarcómero*. Es la unidad funcional del sistema contráctil del músculo, y los fenómenos que suceden en un sarcómero se duplican en los otros sarcómeros, a lo largo de las miofibrillas.

Cada sarcómero contiene dos tipos de miofilamentos: grueso y delgado. Los miofilamentos gruesos, de 150 Å de diámetro, están localizados en la región central del sarcómero, donde su distribución, ordenadamente paralela, da lugar a las bandas obscuras conocidas como *bandas A*, que se

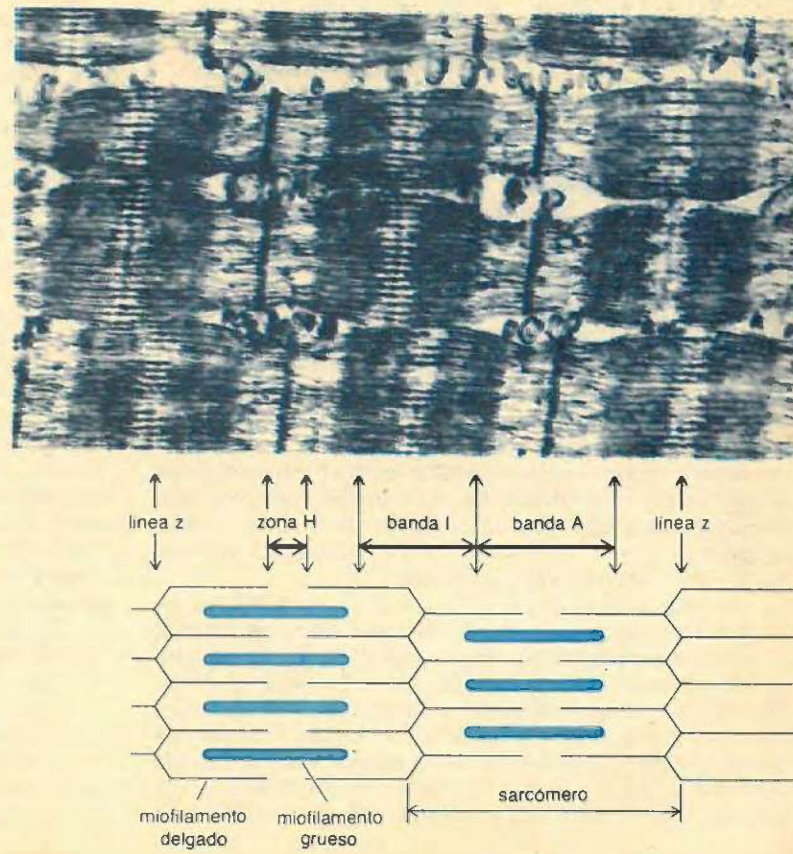


FIGURA 8-2
Micrografía electrónica que presenta tres miofibrillas en una sola fibra muscular. Debajo se ha esquematizado la organización de los miofilamentos gruesos y delgados, en una miofibrilla, lo cual da lugar al patrón de bandas que se observa en los músculos estriados. (*De H.E. Huxley y J. Hanson, en G.H. Bourne (ed.), "The Structure and Function of Muscle", vol. 1, Academic Press, Inc., New York, 1960.*)

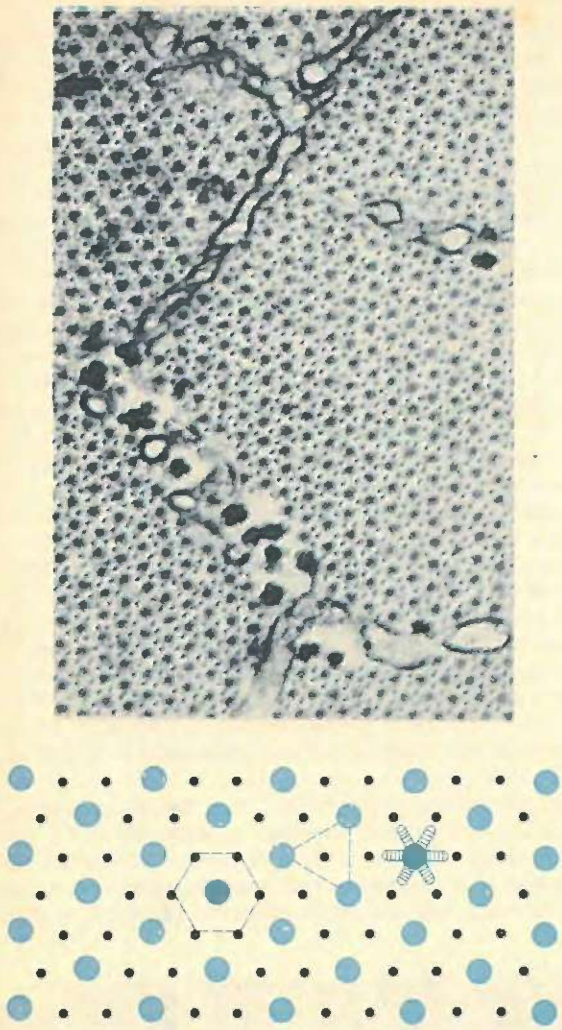


FIGURA 8-3
Micrografía electrónica de un corte transversal de seis miofibrillas de una fibra muscular esquelética sencilla. Esquematizadas aparecen abajo las estructuras hexagonales de los filamentos gruesos y delgados y los puentes que se extienden desde un filamento grueso a cada uno de los filamentos delgados que lo rodean. [*De H. E. Huxley, J. Mol. Biol.*, 37:507-520, (1968).]

ven en los músculos estriados. Estos filamentos gruesos contienen la proteína denominada *miosina*. Los miofilamentos delgados, de 50 Å de diámetro, contienen la proteína *actina* y están unidos a uno de los extremos del sarcómero, en una estructura conocida como *línea Z*. Dos líneas Z sucesivas definen los límites de un sarcómero. Las líneas Z constan de elementos cortos que interconectan los filamentos delgados de dos sarcómeros adyacentes, suministrando así, un punto de anclaje para los filamentos delgados. Estos se extienden desde las líneas Z hasta el centro del sarcómero, donde se traslapan con los filamentos gruesos.

Además de la banda A y la línea Z, ya mencionadas, se identifican otras dos bandas, de tal manera que los cambios que durante la contracción ocurren en el diseño de las bandas, pueden relacionarse con las posiciones relativas de los filamentos gruesos y delgados y del sarcómero. La *banda I* (Figura 8-2) representa la región situada entre los extremos de las bandas A de dos sarcómeros adyacentes. Esta banda contiene la porción de los filamentos delgados que no se traslapan con los filamentos gruesos, y es dividida en partes iguales por la línea Z. Dado que contiene solamente filamentos delgados, aparece por lo general como una banda clara que separa las bandas obscuras A. Como banda estrecha y más clara, aparece finalmente en el centro de la banda A, la *zona H* que corresponde al espacio entre los extremos de los filamentos delgados. Solamente se encuentran filamentos gruesos en la región de la zona H.[1]

Un corte a través de las miofibrillas en el sector de la banda A, donde se traslapan tanto los filamentos gruesos como los delgados (Figura 8-3), deja ver su aspecto hexagonal. Cada filamento grueso está rodeado por seis filamentos delgados, y cada filamento delgado está rodeado por tres filamentos gruesos. Así pues, los filamentos delgados son dos veces más numerosos que los gruesos, en la región de traslapo. Una fibra muscular promedio, contiene aproximadamente 16 mil millones de filamentos gruesos y 64 mil millones de delgados.

Con un grado mayor de ampliación, puede apreciarse que en la región de traslapo de la banda A (Figura 8-4), el espacio entre los filamentos gruesos y delgados aparece unido por proyecciones, a intervalos, a lo largo de los filamentos. Aunque no son evidentes en esta micrografía electrónica, tales proyecciones o *puentes* son parte de la estructura de las moléculas de miosina de los filamentos gruesos. Estos puentes están colocados en espiral, alrededor de los filamentos gruesos. Una vuelta de la espiral da lugar a seis puentes que son capaces de interactuar con la actina en los seis filamentos delgados que rodean cada filamento grueso (Figura 8-3). La Figura 8-5 resume los niveles de estructura filamentosa que hay dentro de una fibra muscular.

Base molecular de la contracción

Teoría de deslizamiento de los filamentos

H. E. Huxley utilizó el microscopio electrónico para examinar el músculo en un estado de reposo, y relajación, y después de diferentes grados a acortamiento. En la Figura 8-6 aparecen los cambios encontrados en la estructura del sarcómero a diferentes longitudes musculares. Como punto central observó que, a medida que el músculo se acorta, los filamentos delgados y gruesos se traslapan, pero no cambian las longitudes de cada uno de los filamentos. Así, el ancho de la banda A permanece constante, correspondiendo a la longitud constante de los filamentos gruesos. La banda I se estrecha a medida que los filamentos gruesos se aproximan a la línea Z. Al desplazarse los filamentos delgados sobre los filamentos gruesos, el ancho de la zona H, entre los extremos de los filamentos delgados, se hace más pequeño y puede desaparecer cuando los filamentos delgados se encuentren en el centro del sarcómero. Con un acortamiento mayor, aparecen nuevos patrones de bandas cuando empiezan a traslaparse los filamentos delgados procedentes de los extremos opuestos del sarcómero. Estas observaciones de los cambios en la secuencia de las bandas durante la contracción llevó a la *teoría del deslizamiento de los filamentos en la contracción muscular*, la cual establece que el acortamiento muscular se origina en el movimiento relativo de los filamentos gruesos y delgados que se recogen en forma superpuesta.

Las estructuras que realmente producen el deslizamiento de los filamentos son los puentes de miosina que giran en

[1] En el centro de la zona H puede verse una estrecha banda obscura. Se la conoce como línea M y es producida por las prolongaciones que mantienen juntos los filamentos delgados y gruesos, conservando así su forma ordenada y paralela.

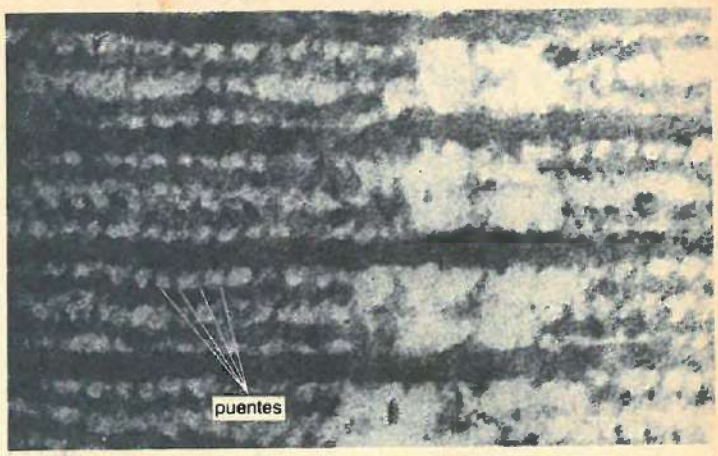


FIGURA 8-4
Micrografía electrónica de gran aumento en la región de la banda A de una miofibrilla. La zona H se puede ver a la derecha. Los puentes entre los filamentos gruesos y delgados se pueden ver a intervalos regulares a lo largo de los filamentos. Nótense los puentes en la región de la banda A, de la Figura 8-2. *(De H.E. Huxley y J. Hanson, en G. H. Bourne (ed.), "The Structure and Function of Muscle," vol. 1, Academic Press, Inc., New York, 1960.)*

arco alrededor de sus posiciones fijas, en la superficie de los filamentos gruesos, guardando mucha similitud con los remos de un bote (Figura 8-7). El movimiento de los puentes en contacto con los filamentos delgados de actina produce el deslizamiento entrecruzado de los filamentos delgados y gruesos. Dado que un sólo movimiento de un puente cruzado

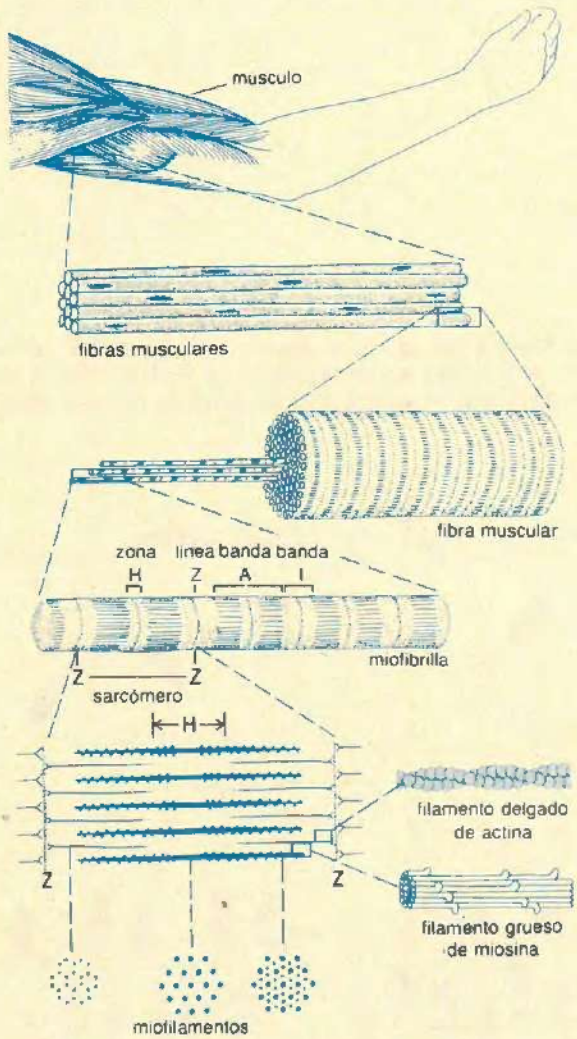


FIGURA 8-5
Niveles de organización fibrilar dentro de un músculo esquelético. En los tres diagramas de la parte inferior se observa el patrón de miofilamentos en sección transversal. *(Reproducido en Bloom y Fawcett.)*

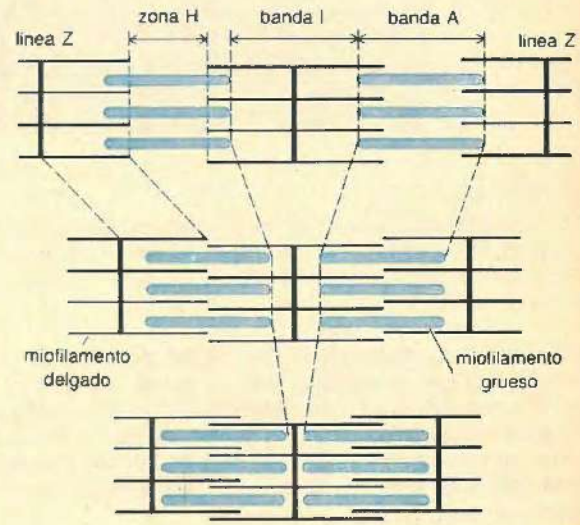


FIGURA 8-6
Cambios en el patrón de bandas a consecuencia de los movimientos de los filamentos gruesos y delgados al traslaparse durante la contracción.

ha de producir solamente un pequeño desplazamiento del filamento delgado con respecto al grueso, los puentes cruzados pueden afrontar muchos ciclos repetidos de movimiento, durante una contracción. Durante la contracción, cada puente sufre su propio ciclo de movimiento independiente, de tal manera que, en un momento dado de la contracción, sólo aproximadamente el 50 por ciento de los puentes están adheridos a los filamentos delgados de actina; los demás se hallan en etapas intermedias del ciclo.

Actina, miosina y ATP

¿Cuáles son las propiedades de la actina y la miosina que producen esta actividad cíclica de los puentes? La actina es una molécula de forma globular, de unos 55 Å de diámetro, que tiene en su superficie un sitio reactivo capaz de combinarse con la miosina. Estas moléculas globulares de actina están ordenadas en dos cadenas que se entrelazan helicoidalmente para formar los filamentos delgados (Figura 8-8). La

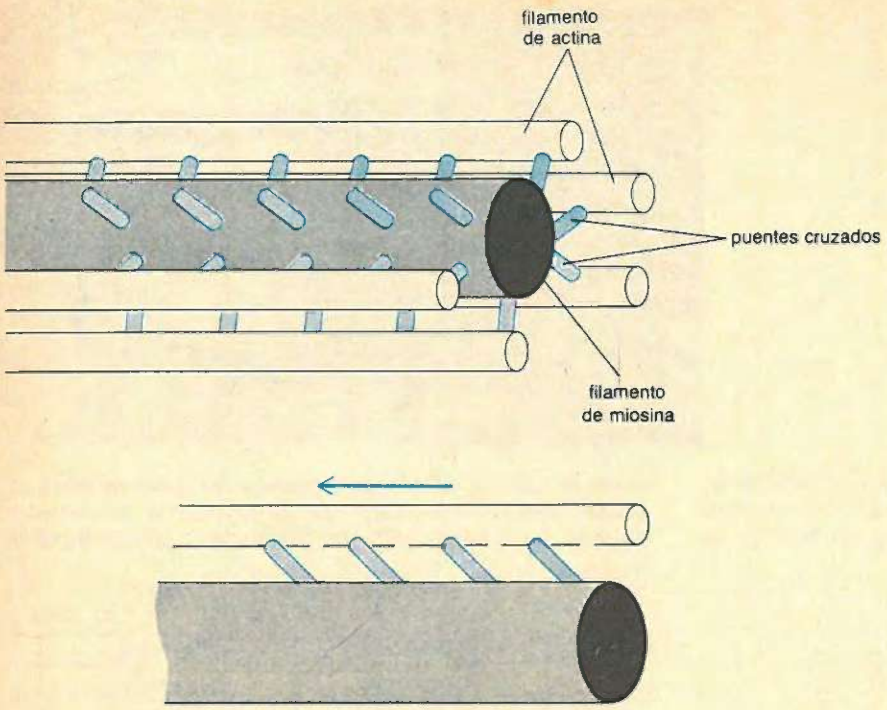


FIGURA 8-7
Los movimientos oscilantes de los puentes cruzados de miosina producen el movimiento de traslapo de los filamentos gruesos y delgados. Por motivos de claridad, se ha omitido un filamento de actina. *(Adaptado de Anthony y Kolthoff.)*

miosina es una molécula mucho mayor, de forma de paleta, (Figura 8-9) con un extremo globular grande del cual se desprende una cola larga. Las moléculas de miosina están organizadas dentro de un filamento grueso, de tal manera que las moléculas se orientan cola con cola en las dos mitades del filamento, y los extremos globulares se extienden a los lados, formando los puentes.

FIGURA 8-8
Estructura de un miofilamento delgado compuesto de dos cadenas helicoidales de monómeros de actina globular.

El extremo globular de la miosina tiene un sitio reactivo que es capaz de adherir al sitio reactivo de la molécula de actina. Además, el extremo globular contiene un sitio activo diferente, capaz de partir el ATP. Así, la miosina es una enzima (miosina ATPasa) cuyo sustrato es ATP. (El magnesio es un cofactor requerido para unir el ATP al sitio activo de la miosina ATPasa.) Sin embargo, la miosina por sí sola tiene muy baja actividad ATPasa, (tasa lenta de desdoblamiento de ATP), pero cuando un puente de miosina se combina con actina en los filamentos delgados, se aumenta considerablemente la actividad de miosina ATPasa. [De este modo parece que la unión de la actina tiene un efecto alostérico (ver Capítulo 3) sobre el sitio activo de la miosina ATPasa, convirtiéndola de enzima relativamente inactiva en enzima muy activa.]

La energía liberada en el desdoblamiento del ATP produce movimiento de los puentes cruzados, aunque todavía no entendemos cómo ocurre esto en términos moleculares. Pre-

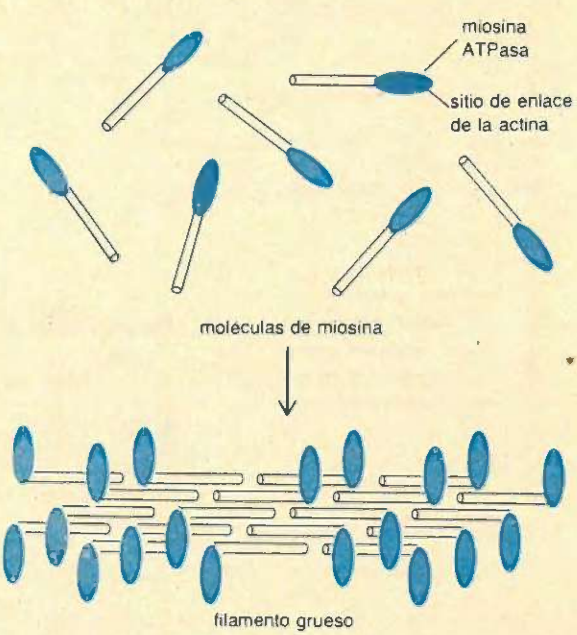


FIGURA 8-9
Acumulación de moléculas de miosina para formar filamentos gruesos, con las cabezas globulares de las moléculas de miosina que forman los puentes cruzados.

FIGURA 8-10
Los pasos secuenciales en la interacción de actina, miosina y ATP, que llevan al movimiento de los puentes cruzados.

sumiblemente, esto implica un cambio en la forma del extremo globular de la molécula de miosina, mientras se une al filamento delgado de la actina.

Como se explicó anteriormente, puesto que un solo movimiento del puente de miosina produce tan sólo un pequeño desplazamiento del filamento delgado con respecto al grueso, estos puentes deben afrontar ciclos repetidos de actividad para producir el grado de acortamiento observado durante la contracción muscular. Esto significa que el puente de miosina debe ser capaz de separarse de la actina, unirse nuevamente a un sitio diferente de la actina, y repetir el ciclo de movimiento de los puentes. ¿Qué causa la disociación entre los puentes de miosina y la actina, al final del movimiento de los puentes?

La disociación se lleva a cabo mediante la unión (no la división) de una molécula de ATP a la miosina. El proceso de unión del ATP, parece que rompe la unión entre la actina y la miosina.

$$A \cdot M + ATP \longrightarrow A + M \cdot ATP$$

La reacción hace que el puente regrese a su estado inicial, de tal manera que pueda afrontar entonces el enlace con un sitio nuevo de la actina y repetir el ciclo del movimiento de los puentes cruzados. Las tres reacciones básicas en ese ciclo aparecen resumidas en la Figura 8-10.

La importancia del ATP al disociar la actina y la miosina al final del ciclo, se ilustra con el fenómeno del *rigor mortis* (rigidez cadavérica), en que los músculos del organismo se endurecen y se ponen rígidos, poco tiempo después de la muerte. Esto resulta directamente de la pérdida de ATP en las células musculares muertas. En ausencia de ATP, los puentes cruzados de la miosina son capaces de combinarse con la actina, sin que se rompa el enlace existente. Los filamentos delgados y gruesos se unen entre sí y no pueden ser separados pasivamente por estiramiento, y de ahí, la rigidez del músculo muerto. Al nivel molecular de la actina y la miosina, podemos identificar dos papeles muy específicos del ATP: (*1*) El desdoblamiento del ATP ligado, debido a la miosina ATPasa, suministra la energía necesaria para el movimiento de los puentes de unión, y (2) la unión (no el desdoblamiento) del ATP a la miosina disocia la actina de los puentes de miosina, durante el ciclo contráctil de los mismos.

Proteínas reguladoras

Dado que una célula muscular contiene todos los ingredientes necesarios para la actividad de los puentes cruzados –actina, miosina, ATP e iones magnesio– surge la pregunta: ¿Por qué los músculos no se hallan en un estado continuo de actividad contráctil? La razón consiste en que puede evitarse que los puentes de miosina se combinen con la actina, gracias a dos proteínas reguladoras, la *troponina* y la *tropomiosina*. Estas proteínas se asocian con los filamentos delgados en el músculo. Las interacciones entre estas proteínas y la actina le impiden a ésta combinarse con la miosina en un músculo en reposo bloqueando, quizás, o cambiando la forma del sitio reactivo de la actina. Estas proteínas reguladoras actúan así como inhibidoras naturales del proceso contráctil. En esta forma ya el problema no consiste en saber qué es lo que impide que la actividad contráctil ocurra continuamente, sino en descubrir lo que inicia originalmente el proceso. El papel de iniciar y finalizar la actividad contráctil recae en el ion calcio.

El calcio inhibe los efectos inhibitorios de la troponina y la tropomiosina. Por ejemplo, si se inyectan iones calcio en una fibra muscular, ésta se contrae inmediatamente. Parece que el sitio de acción de los iones calcio es la molécula de troponina. El enlace del calcio con la molécula de troponina produce un cambio que se transmite a través de la molécula de tropomiosina a las moléculas de actina, el efecto general de lo cual consiste en restablecer la capacidad de la actina para combinarse con la miosina e iniciar la actividad de los puentes cruzados (Figura 8-11). La contracción muscular se inicia pues cuando el calcio llega a ser asequible a la troponina, y cesa cuando el calcio se retira. Los mecanismos que regulan la disponibilidad de los iones calcio para la maquinaria contráctil del músculo se aparean con fenómenos eléctricos que ocurren en la membrana muscular.

Acoplamiento de excitación-contracción

Las membranas celulares del músculo son membranas excitables capaces de generar y propagar potenciales de acción, mediante mecanismos muy similares a los que se expusieron respecto de las células nerviosas (Capítulo 6). Un potencial de acción, en la membrana de la célula muscular, suministra la señal para la iniciación de la actividad contráctil dentro de la célula muscular. El mecanismo por el cual una señal eléctrica, en la membrana, desencadena los fenómenos químicos de la contracción, es el proceso denominado *acoplamiento de excitación-contracción* en que median los iones calcio.

Retículo sarcoplásmico En un músculo en reposo, es muy baja la concentración de iones calcio libres, y las proteínas reguladoras, en presencia de ATP, son capaces de mantener la actomiosina en su estado disociado. Un potencial de acción, en la membrana celular, provoca un aumento en la concentración intracelular del ion calcio. Estos iones calcio que reaccionan con las proteínas reguladoras bloqueando su acción inhibitoria, inician el ciclo de actividad de los puentes cruzados, lo cual lleva al acortamiento del músculo. El origen de dichos iones calcio es el *retículo sarcoplásmico*.

El retículo sarcoplásmico del músculo es homólogo, en su estructura general, a las láminas de las membranas intracelulares (retículo endoplásmico) que se encuentran en la mayoría de las células. En el músculo, el retículo sarcoplásmico forma una estructura en forma de collar que rodea cada una de las miofibrillas (Figura 8-12). Su estructura está íntimamente asociada con el patrón repetido de las sarcómeras de las miofibrillas. Asociado a cada sarcómero, el retículo se ensancha a intervalos regulares para formar los denominados *sacos laterales*. Estos contienen los iones calcio cuya liberación ocurre después de la excitación de la membrana. Entre los sacos laterales se encuentra un túbulo pequeño que corre transversalmente alrededor de la miofibrilla, conocido como *túbulo transversal* (túbulo t). Este se interconecta con otros túbulos que rodean las miofibrillas y eventualmente adhiere a

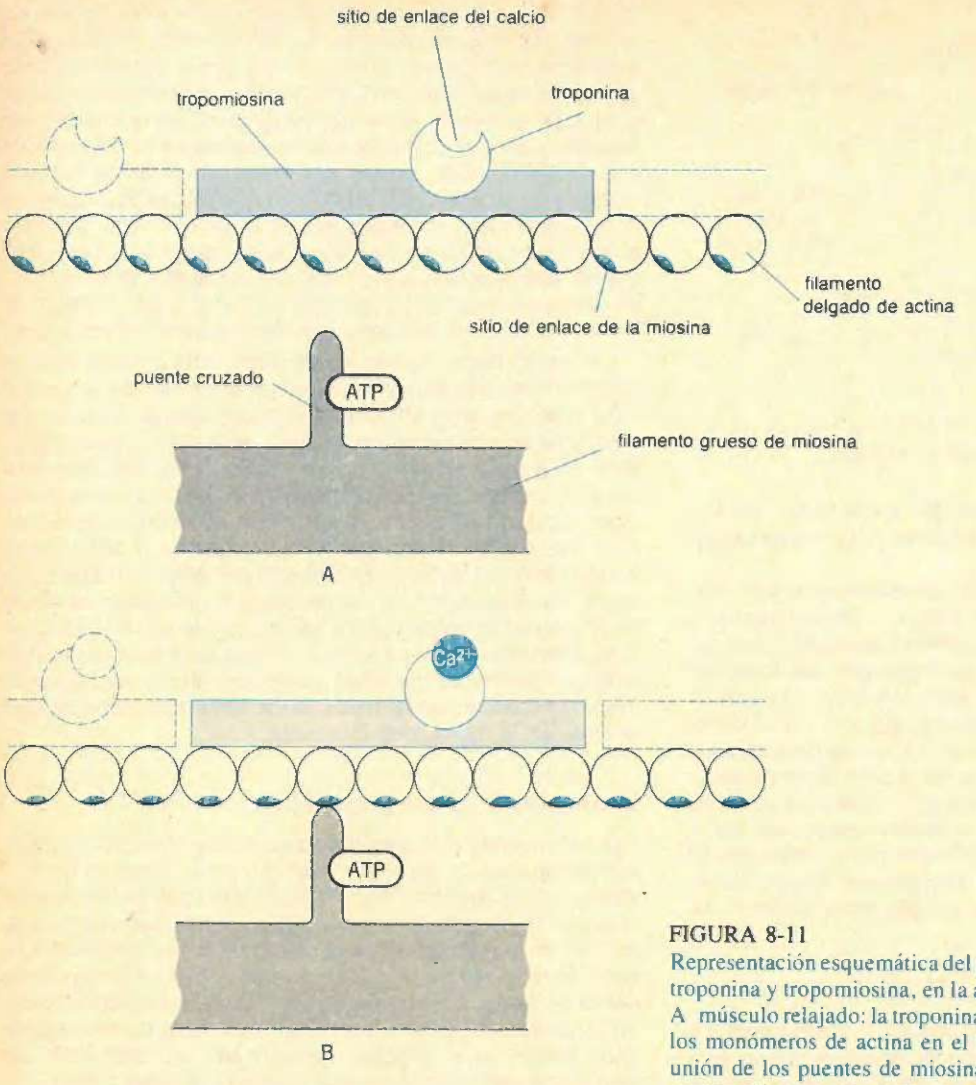


FIGURA 8-11
Representación esquemática del papel de las proteínas reguladoras, troponina y tropomiosina, en la actividad de los puentes cruzados. A músculo relajado: la troponina y la tropomiosina interactúan con los monómeros de actina en el filamento delgado, impidiendo la unión de los puentes de miosina con la actina. B músculo en contracción: la unión de los iones calcio a la troponina produce un cambio que es transmitido a los monómeros de actina mediante la tropomiosina, permitiendo que los puentes de la miosina se combinen con la actina.

la membrana superficial de la fibra muscular. La luz del túbulo t se continúa así con el medio extracelular que rodea la fibra muscular. La organización repetida del retículo sarcoplásmico y los túbulos t con la estructura del sarcómero, varía en diferentes especies de animales y los diferentes tipos de músculo del mismo animal. En el músculo esquelético de la rana, la combinación de los sacos laterales y el túbulo t (denominada tríada, debido al aspecto que tiene en los cortes vistos con el microscopio electrónico) rodea la región de las líneas Z en las miofibrillas, como se ve en la Figura 8-13. En el músculo esquelético humano, tales tríadas tienen una localización opuesta a la de las uniones de las bandas A e I, pero en el músculo cardíaco humano, que es muy similar al músculo esquelético en su organización de filamentos gruesos y delgados en miofibrillas, los túbulos t se hallan asociados con las líneas Z, y no con las uniones A-I.

Se puede estimular el músculo de rana con un microelectrodo, de tal manera que sólo se excite una región pequeña de la membrana muscular. Cuando se estimula la membrana en la región de las bandas A, no ocurre contracción alguna, aunque se haya generado un potencial de acción. Cuando se estimula, sin embargo, la membrana en la región de las líneas Z, que es el sitio de las uniones de los túbulos t con la membrana superficial, se contraen inmediatamente las miofibrillas subyacentes. Esto indica que los túbulos t intervienen en la transmisión de la señal eléctrica de la membrana hacia el interior de la fibra muscular, donde puede desencadenar la contracción. Aún no son claros los detalles de este proceso, pero parece que el potencial de acción en la membrana produce una señal eléctrica que es llevada a lo largo de los túbulos t hacia los sacos laterales del retículo sarcoplásmico, haciendo que liberen calcio en el citoplasma muscular, en la inmediata vecindad de las proteínas reguladoras, iniciando así un ciclo de actividad de puentes cruzados, gracias a los mecanismos descritos anteriormente.

¿En qué forma se interrumpe la contracción, una vez iniciada mediante la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico? Esto ocurre al disminuirse la concentración del calcio intracelular, con lo cual éste se retira de las proteínas reguladoras. Las membranas del retículo sarcoplásmico tienen la capacidad de concentrar calcio en la luz de los sacos laterales, utilizando energía derivada del desdoblamiento del

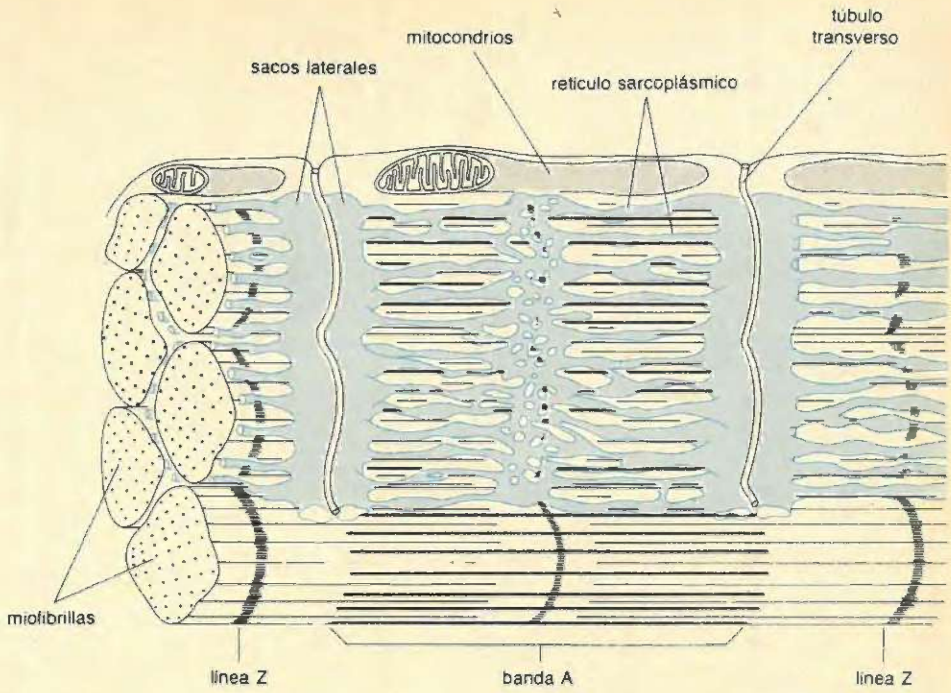


FIGURA 8-12
Imagen tridimensional de los túbulos transversos y el retículo sarcoplásmico del músculo esquelético. (*Adaptado de Bloom y Fawcett.*)

ATP. Este es el tercer papel importante del ATP en el proceso de la contracción muscular. El potencial de acción y su liberación de calcio de los sacos laterales dura solamente unos pocos milisegundos. Inmediatamente después de esta actividad eléctrica, empiezan las bombas de calcio de las membranas del retículo a bombear nuevamente el calcio liberado hacia los sacos laterales. Este proceso de reacumulación del calcio liberado requiere más tiempo que la liberación inicial, y la actividad contráctil de los puentes prosigue durante varios centenares de milisegundos después de la liberación del calcio, hasta que la concentración del calcio libre llega a ser tan baja que las proteínas reguladoras dejan ya de estar inhibidas, y empiezan de nuevo a bloquear las interacciones de la actina y la miosina. Por lo tanto, si la actividad contráctil ha de durar más de unos pocos centenares de milisegundos, deben presentarse repetidos potenciales de acción a fin de mantener la concentración de calcio libre que rodea las miofibrillas, a un nivel suficientemente alto para inhibir la inhibición de la actomiosina por parte de la troponina y la tropomiosina. La Figura 8-14 resume el papel del calcio en el acoplamiento de excitación-contracción.

Se conocen drogas que intertieren en diversas etapas de este proceso de acoplamiento. Así, algunas drogas pueden bloquear la liberación del calcio por parte del retículo, y mantener el músculo en un estado relajado, aún en presencia de potenciales de acción en la membrana muscular. Otras drogas, tales como la cafeína, en concentraciones superiores a las del café o té, pueden causar la liberación de calcio y producir contracciones del músculo, en ausencia de potenciales de acción. La acción de algunas drogas utilizadas para aumentar, en ciertas enfermedades, la fuerza de contracción del músculo cardiaco, se traduce en aumento de liberación de calcio por parte del retículo sarcoplásmico.

Excitación de la membrana Todo el proceso de contracción empieza en la superficie celular, donde el músculo interactúa con su ambiente. ¿Cuáles son los mecanismos que llevan a la iniciación de potenciales de acción en las membranas de la célula muscular? Hay tres respuestas a esta pregunta, según el tipo de músculo que considere: (*1*) estimulación realizada por una fibra nerviosa, (*2*) estimulación de parte de agentes químicos y hormonas, y (*3*) actividad eléctrica espontánea dentro de la membrana misma. La estimulación proveniente de las fibras nerviosas es, entre los tres, el único mecanismo mediante el cual se excitan normalmente los músculos esqueléticos del organismo. Encontraremos que los otros dos mecanismos, lo mismo que las fibras nerviosas, participan en la iniciación de la excitación en los músculos liso y cardíaco.

La prolongación axónica de una fibra nerviosa forma una unión con la membrana del músculo esquelético, la cual se parece, en su estructura y función general, a las uniones sinápticas entre dos fibras nerviosas, descritas en el Capítulo 6. Estas uniones entre el nervio y el músculo esquelético se conocen como uniones *neuromusculares* o *mioneurales*. Las células nerviosas que forman uniones mioneurales con los músculos esqueléticos se denominan *neuronas motoras* (eferente somático), y los cuerpos celulares de estas neuronas se hallan en el cerebro y la médula espinal. Los axones de estas neuronas motoras son mielinizados y generalmente son los de mayor diámetro en el organismo. Son pues capaces de propagar potenciales de acción a velocidades altas, enviando al músculo señales que pueden dar rápidamente inicio a la actividad muscular.

Al aproximarse al músculo, el axón motor se divide en muchas ramas, cada una de las cuales forma una sola unión mioneural con una fibra muscular (Figura 8-15). Así, cada neurona motora está conectada con varias fibras musculares

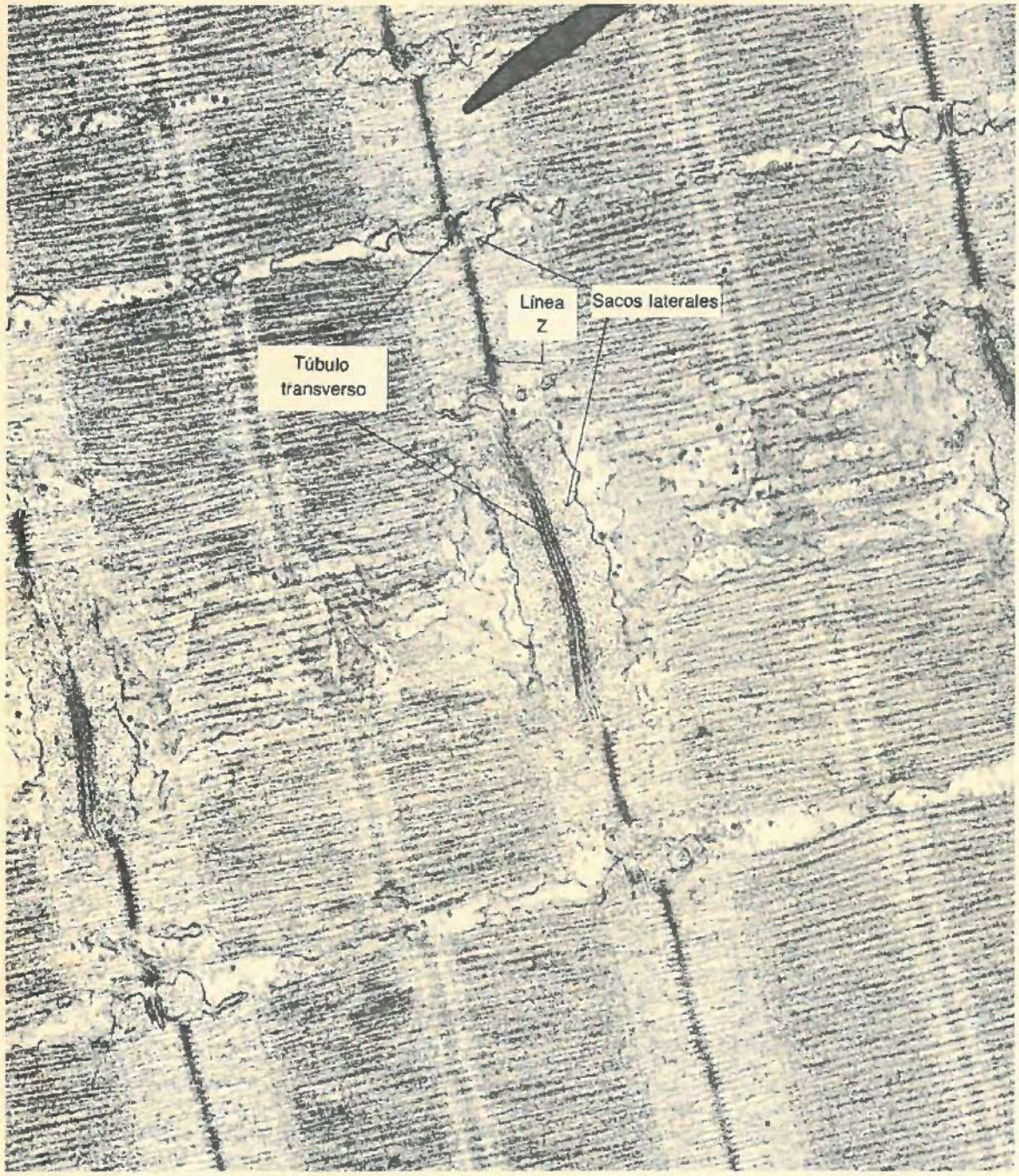


FIGURA 8-13

Micrografía electrónica de un músculo esquelético de rana que presenta el retículo sarcoplásmico entre las miofibrillas y el túbulo transverso opuesto a las líneas Z. (En el músculo esquelético humano, el túbulo transverso está localizado en forma opuesta a la unión de las bandas A e I, Figura 8-12.) *(Cortesía de Clara Franzini-Armstrong.)*

mediante su axón ramificado. La combinación de la neurona motora y las fibras musculares que inerva, se denomina *unidad motora*. Aunque cada neurona motora inerva muchas fibras musculares, cada una de ellas está inervada solamente por una neurona motora.

Cada rama del axón motor, cuando se aproxima a la superficie muscular, pierde su cápsula de mielina y posteriormente se divide en una arborización terminal fina que descansa en surcos, sobre la membrana muscular. La región de la membrana muscular que reposa directamente bajo la porción terminal del axón tiene propiedades especiales y lleva el nombre de *placa terminal motora*.

Las ramas terminales del axón motor contienen vesículas que se asemejan a las vesículas de las uniones sinápticas (Figura 8-16), y contienen el transmisor químico *acetilcolina* (abreviadamente ACh). Cuando un potencial de acción llega por el axón motor a la unión mioneural, despolariza la membrana nerviosa, iniciando las reacciones que llevan a una fusión de las vesículas transmisoras con la membrana nerviosa, permitiéndoles liberar sus contenidos de acetilcolina en

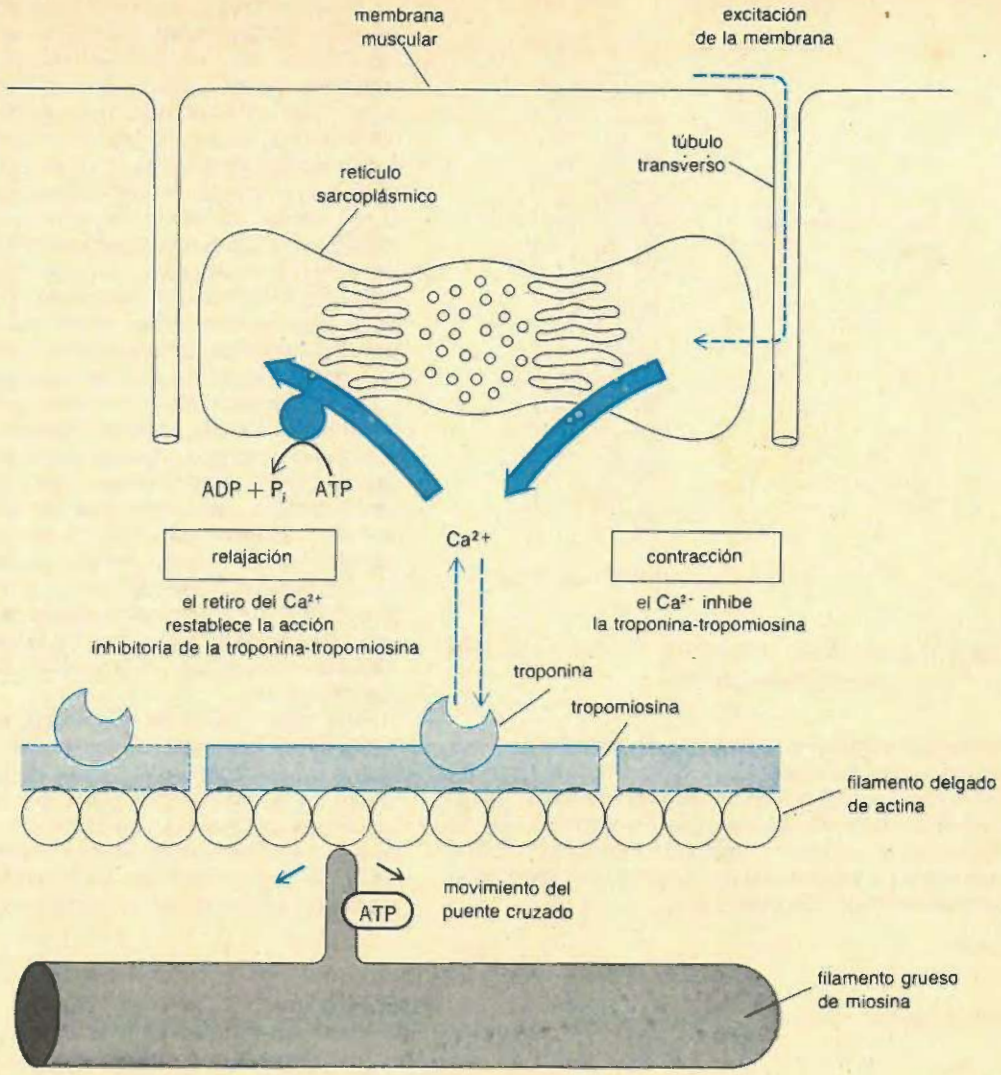


FIGURA 8-14
Resumen del papel del calcio en el acoplamiento muscular de excitación-contracción.

el espacio que separa las membranas nerviosa y muscular.

Al liberarse de la terminación nerviosa, la acetilcolina se difunde a través del espacio extracelular que media entre las membranas nerviosa y muscular, y se combina con los sitios receptores que hay encima de la membrana de la placa motora terminal. Esta combinación hace que aumente la permeabilidad de dicha membrana a los iones sodio y potasio, ocasionando una despolarización de la placa terminal muscular. Tal despolarización se llama *potencial de la placa terminal* (PPT). El mecanismo que lleva a la formación del PPT en el músculo es análogo al del PPSE (potencial postsináptico excitatorio) producido en las uniones sinápticas. La magnitud de un PPT muscular es, sin embargo, mucho mayor que un solo PPSE ya que el área de la superficie comprendida entre el nervio y el músculo es mayor y se liberan cantidades mucho mayores de agente transmisor (ACh). La magnitud de un solo PPT muscular es suficientemente grande para exceder al potencial de umbral de la membrana muscular e iniciar un potencial de acción que se propaga sobre la superficie de la membrana muscular mediante el mismo mecanismo descrito para la propagación de los potenciales de acción en los nervios.

Puesto que en las uniones sinápticas un solo PPSE no es suficiente para despolarizar la membrana postsináptica de una fibra nerviosa hasta el nivel de umbral, deben suceder varios PPSE (adición temporal y espacial) con el fin de provocar un solo potencial de acción en la membrana postsináptica. Por el contrario, hay una transmisión de uno a uno, de los potenciales de acción nerviosa a los potenciales de acción muscular, en la unión mioneural. Debe anotarse otra diferencia entre las sinapsis y las uniones mioneurales. En una unión sináptica, es posible producir un potencial postsináptico inhibitorio (PPSI) que hiperpolarice la membrana postsináptica y disminuya la probabilidad de descarga de un potencial de acción. Ninguno de tales potenciales inhibitorios se encuentran en el músculo esquelético humano; todas las uniones mioneurales son excitatorias. La única forma de inhibir la actividad eléctrica en la membrana muscular consiste, por lo tanto, en inhibir la iniciación de los potenciales de acción en la neurona motora por parte de la actividad sináptica (o disminución de actividad) a nivel de las neuronas motoras de la médula espinal y el cerebro.

Además de los sitios receptores para la acetilcolina ubicados en la membrana de la placa motora terminal, estas mem-

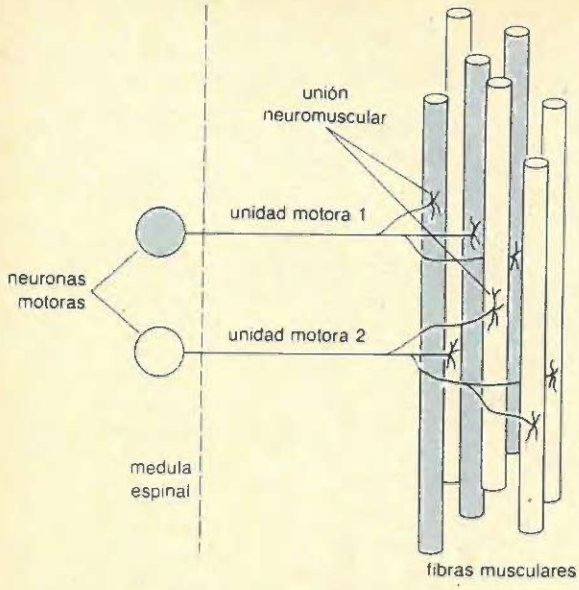


FIGURA 8-15
Fibras musculares asociadas con dos neuronas motoras que forman dos unidades motoras dentro de un músculo.

branas contienen también la enzima acetilcolinesterasa que destruye la ACh. Las moléculas de ACh que libera la terminación de la neurona motora, tienen un ciclo vital de sólo 5 mseg, antes de ser destruidos por dicha enzima. Destruida la ACh, la permeabilidad de la membrana muscular a los iones sodio y potasio, retorna a su estado inicial y vuelve a su potencial de reposo la placa terminal despolarizada.

La enfermedad y las drogas pueden modificar de muchas maneras los fenómenos que ocurren en la unión neuromuscular. Por ejemplo, el mortífero veneno que utilizan algunos indígenas suramericanos en sus flechas, el curare, actúa adhiriendo fuertemente al sitio receptor de la acetilcolina, pero no cambia la permeabilidad de la membrana, ni se destruye con la acetilcolinesterasa. Cuando un sitio receptor es ocupado por el curare, la acetilcolina liberada de un axón no puede interactuar con la placa motora terminal. Los nervios motores conducen por lo tanto, potenciales de acción normales y liberan acetilcolina, pero no hay potencial de acción muscular o contracción resultante. Dado que los músculos esqueléticos responsables de los movimientos de la respiración dependen de la transmisión neuromuscular para iniciar su contracción, sobreviene la muerte por asfixia.

La transmisión neuromuscular puede trambién alterarse por inhibición de la acetilcolinesterasa, tal es el efecto, por ejemplo, de algunos organofosfatos que son los ingredientes principales de muchos plaguicidas y de algunos gases fabricados para la guerra biológica, los cuales atacan el sistema nervioso. Cuando se inhibe la enzima, no se destruye la acetilcolina, y su acción prolongada mantiene la despolarización de la célula muscular. La falla de la repolarización impide la iniciación de nuevos potenciales de acción, de tal manera que el músculo no se contrae en respuesta a la estimulación nerviosa. El resultado es la parálisis del músculo y la muerte por asfixia.

Un tercer grupo de sustancias afecta la liberación de acetilcolina, por parte de los terminales nerviosos, interfiriendo así con la actividad normal en la unión neuromuscular. La toxina botulínica, producida por la bacteria *clostridium botulinum*, bloquea la liberación de la acetilcolina en respuesta a un potencial de acción, impidiendo así la excitación de la membrana muscular. La toxina botulínica es responsable de cierto tipo de envenenamiento de los alimentos y es

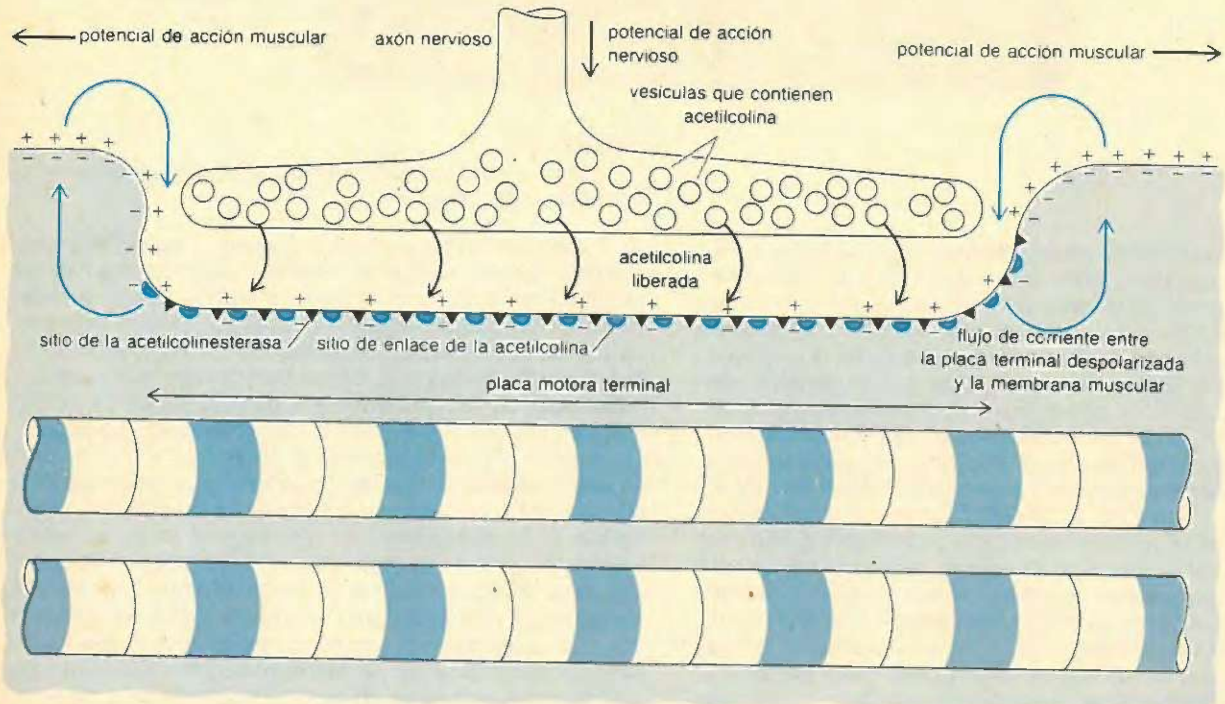


FIGURA 8-16
Fenómenos que suceden en una unión neuromuscular, los cuales conducen a un potencial de acción en la membrana muscular.

TABLA 8-1

Secuencia de fenómenos entre el potencial de acción nervioso y la contracción y relajación de una fibra muscular

1 Como resultado de los eventos sinápticos en el cuerpo celular y las dendritas de la neurona motora en el sistema nervioso central, se inicia un potencial de acción y se propaga por el axón motor.
2 El potencial de acción en el axón motor ocasiona la liberación de acetilcolina desde los terminales del axón, en la unión neuromuscular.
3 La acetilcolina se liga a los sitios receptores en la membrana de la placa motora terminal.
4 La acetilcolina aumenta la permeabilidad de la placa motora terminal a los iones sodio y potasio, produciendo un potencial de placa terminal (PPT).
5 El PPT despolariza la membrana muscular hasta su potencial de umbral, generando un potencial de acción muscular, el cual se propaga sobre la superficie de la membrana muscular.
6 La acetilcolina es destruida rápidamente por la acetilcolinesterasa en la membrana de la placa terminal.
7 El potencial de acción muscular despolariza los túbulos transversos en la unión A-I de los sarcómeros.
8 La despolarización de los túbulos transversos lleva a la liberación de iones calcio, de los sacos laterales del retículo sarcoplásmico que rodea las miofibrillas.
9 Los iones calcio se unen a la troponina-tropomiosina en los miofilamentos delgados de actina, liberando así la inhibición que impedía a la actina combinarse con la miosina.
10 La actina se combina con la miosina-ATP:

$$A + M \cdot ATP \rightarrow A \cdot M \cdot ATP$$

11 La actina activa la miosina ATPasa, la cual desdobla el ATP, liberando energía que se utiliza para producir un movimiento de los puentes cruzados de miosina:

$$A \cdot M \cdot ATP \rightarrow A \cdot M + ADP + P_i$$

12 El ATP se une a los puentes de miosina, rompiendo la unión actina-miosina y permitiendo que los puentes cruzados se disocien de la actina:

$$A \cdot M + ATP \rightarrow A + M \cdot ATP$$

13 Los movimientos de los puentes cruzados llevan a un movimiento de traslapo de los filamentos gruesos y delgados.
14 Continúan los ciclos de contracción y relajación de los puentes cruzados, mientras la concentración de calcio permanezca suficientemente alta para inhibir la acción del sistema troponina-tropomiosina.
15 La concentración de los iones calcio disminuye a medida que penetran en los sacos laterales del retículo sarcoplásmico, mediante un proceso que requiere energía, el cual desbobla el ATP.
16 La remoción de iones calcio restablece la acción inhibitoria de la troponina-tropomiosina, y en presencia de ATP, la actina y la miosina permanencen no-asociadas en el estado relajado.

uno de los venenos más letales que se conozcan. Menos de 0,0001 mg es suficiente para matar a un hombre, y media libra podría causar la muerte a toda la población humana.

Los fenómenos moleculares que llevan a la contracción muscular aparecen resumidos en la Tabla 8-1.

Mecánica de la contracción muscular

El término *contracción* se refiere al proceso activo por el cual se genera fuerza en un músculo. Esta fuerza generada por las proteínas contráctiles se ejerce paralelamente a la fibra muscular. La fuerza ejercida por un músculo activo sobre un objeto se denomina *tensión* muscular, y la fuerza que ejerce el peso de un objeto sobre un músculo se llama *carga*. La tensión muscular y la carga son pues fuerzas opuestas. Para levantar una carga, la tensión muscular debe ser mayor que la carga.

Cuando se acorta un músculo y levanta una carga, se dice que la contracción muscular es *isotónica* (tensión constante) ya que la carga se mantiene constante durante el período de acortamiento. Cuando el acortamiento resulta impedido por una carga mayor que la tensión muscular, o cuando se mantiene una carga en una posición fija gracias a la tensión del músculo, el desarrollo de tal tensión ocurre a una longitud muscular constante y se dice que es una contracción *isométrica* (longitud constante). Los fenómenos fisicoquímicos internos son los mismos en ambos tipos de contracción. Para mantener un peso en una posición fija se requieren contracciones isométricas, mientras los movimientos corporales requieren contracciones isotónicas.

La Figura 8-17 ilustra el método general para registrar contracciones isotónicas e isométricas de músculos aislados. Durante una contracción isotónica, se registran la reducción del músculo y la duración de la contracción. Para medir una contracción isométrica se ata el extremo de un músculo a un soporte rígido, y el otro extremo a un transductor de fuerza que controla el movimiento de una plumilla de registro, en proporción a la fuerza ejercida. Así, los dos parámetros registrados durante una contracción isotónica, son la distancia acortada y el tiempo, y los dos parámetros registrados durante una contracción isométrica son la tensión muscular y el tiempo.

Sacudida simple

La respuesta mecánica de un músculo a un potencial de acción simple, en una célula muscular, se denomina *sacudida*. La Figura 8-18 presenta los principales aspectos de una sacudida isométrica y de una isotónica. Después de la excitación, y antes que la tensión comience a aumentar, hay en la sacudida isométrica un intervalo de pocos milisegundos, llamado *período latente*. El tiempo trascurrido desde que se inicia la tensión hasta su punto pico, se denomina *tiempo de contracción*. No todos los músculos esqueléticos tienen la misma tasa de contracción. Algunas fibras rápidas tienen un tiempo de contracción apenas de 10 mseg, mientras las fibras lentas pueden necesitar 100 mseg o más. El tiempo que va desde el pico de tensión hasta que ésta regresa a cero, se llama *tiempo de relajación*. En el ejemplo de sacudida isométrica típica de la Figura 8-18, toda la secuencia de contracción y relajación dura aproximadamente 150 mseg.

Comparando en el mismo músculo una sacudida isométrica con una isotónica, puede verse por la Figura 8-18, que la duración de la sacudida isotónica es considerablemente más corta. El período latente, por otra parte, es considerablemente mayor que en una contracción isométrica. Una vez iniciado, el acortamiento continúa a una velocidad constante durante un 70 por ciento aproximado de la distancia total acortada por el músculo, como puede verse por la relación lineal entre la distancia acortada y el tiempo. El desnivel de esta línea da la velocidad de acortamiento. Tanto la velocidad de acortamiento como la duración de una sacudida isotónica, dependen de la magnitud de la carga que levanta el músculo (Figura 8-19). Con cargas más pesadas, dura más el período latente, pero disminuyen la velocidad de acortamiento, la duración de la sacudida isotónica y la distancia acortada. Eventualmente se llega a una carga que el músculo es incapaz de levantar. En este caso, la velocidad de acortamiento es cero y la contracción del músculo se hace isométrica. La máxima velocidad de acortamiento ocurre cuando la carga del músculo es cero. La relación entre la carga de un músculo y la velocidad con que el músculo la levanta, aparece en la Figura 8-20.

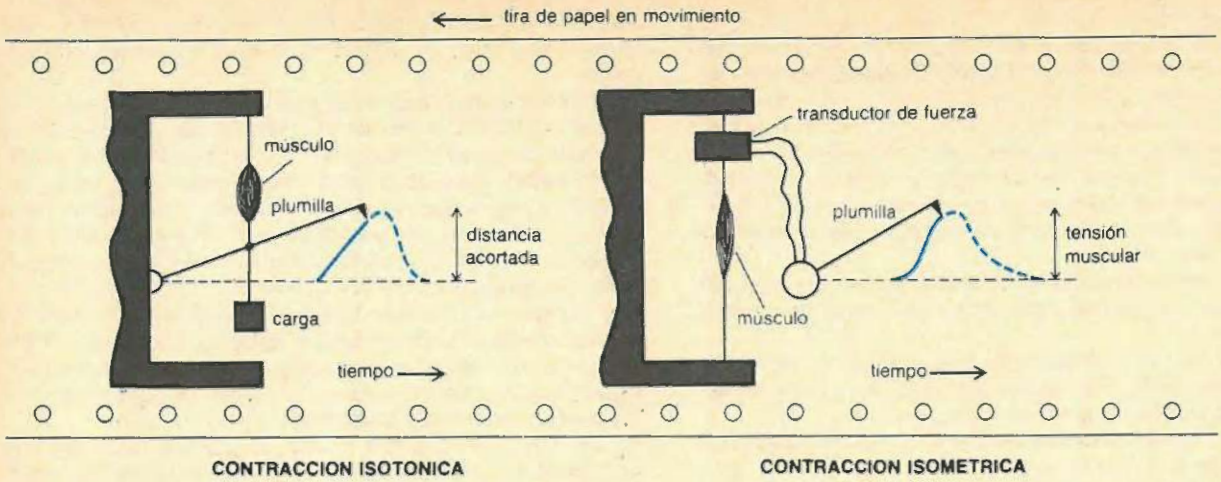


FIGURA 8-17
Métodos de registro de las contracciones musculares isotónica e isométrica.

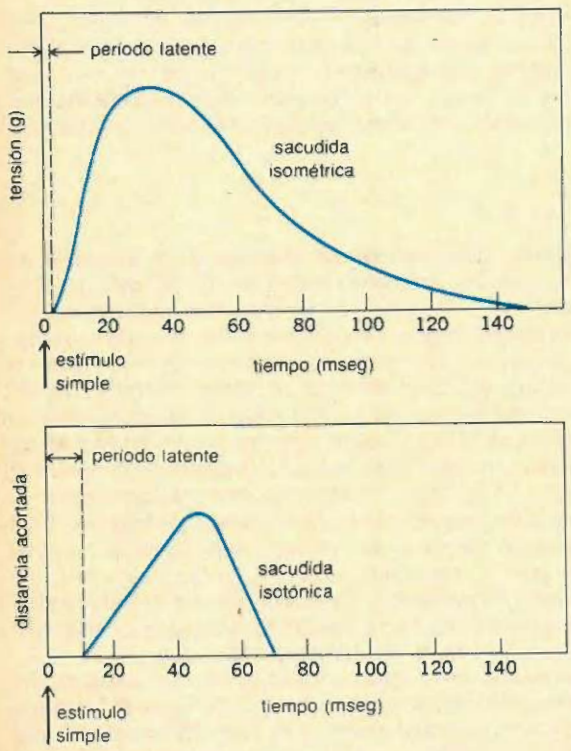


FIGURA 8-18
Sacudidas isométrica e isotónica del músculo esquelético, en función del tiempo.

Adición de contracciones

El potencial de acción muscular dura aproximadamente de 1 a 2 mseg y termina antes que la tensión muscular haya empezado a aumentar; sin embargo, la respuesta mecánica (sacudida) que sigue, puede durar varios centenares de milisegundos. Es posible por lo tanto que, durante este período de actividad mecánica se inicie un segundo potencial de acción. La Figura 8-21 ilustra las contracciones isométricas de un músculo en respuesta a tres estímulos sucesivos. En la Figura 8-21A, la sacudida isométrica que sigue al primer estímulo S_1 dura 150 mseg. El segundo estímulo S_2, aplicado al músculo

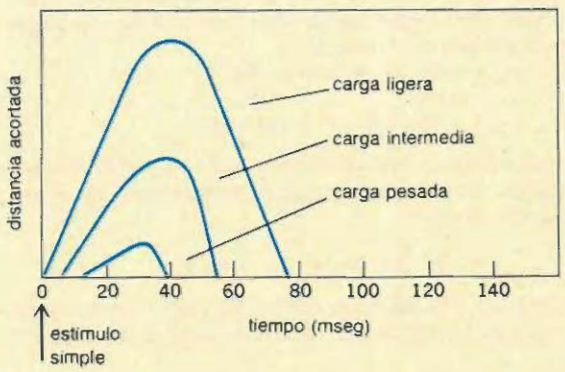


FIGURA 8-19
Cambio en la respuesta de sacudida isotónica de una fibra muscular a diferentes cargas.

200 mseg después del S_1, cuando el músculo se ha relajado completamente, produce una segunda sacudida isométrica idéntica. En la Figura 8-21B, el intervalo entre el S_1 y el S_2 dura 200 mseg, pero se aplica un tercer estímulo 60 mseg después del S_2, cuando la respuesta mecánica resultante del S_2 está empezando a disminuir. El estímulo S_3 induce una respuesta contráctil y la tensión pico resultante es mayor que la de una sola sacudida isométrica. En la Figura 8-21C, el intervalo entre el S_2 y el S_3 se reduce aún más, hasta 10 mseg. La tensión pico resultante es mayor todavía que en la Figura 8-21B, y la elevación de la tensión forma una curva suave. Aquí, la respuesta mecánica al S_3 parece una continuación de la respuesta mecánica ya inducida por el S_2.

La propiedad de la contracción muscular esquelética mediante la cual la respuesta mecánica a uno o más estímulos sucesivos se añade al primero, se llama *adición*. La *tetanización* es la respuesta mecánica de un músculo, resultante de una estimulación repetitiva de frecuencia suficientemente rápida para producir una adición máxima sostenida. Cuanto mayor es la frecuencia de estimulación tanto mayor es la tensión producida, hasta llegar a una máxima frecuencia, por encima de la cual la tensión no aumenta más (Figura 8-22). Esta es la mayor tensión que puede desarrollar el músculo, y generalmente es tres o cuatro veces mayor que la tensión de la sacudida isométrica producida por un solo estímulo.

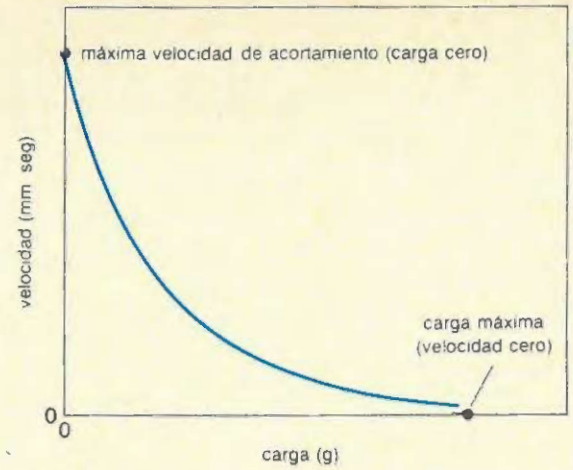


FIGURA 8-20
Velocidad de acortamiento en función de la carga.

El tiempo de contracción de las diferentes fibras musculares varía en forma considerable, y asimismo sucede con la frecuencia del estímulo que produce una tetanización máxima. Cuanto más lenta sea la contracción de la fibra, tanto menor será la frecuencia de estimulación necesaria. Frecuencias de 30 por segundo aproximadamente pueden producir un tétano en las fibras lentas, pero se requieren frecuencias de 100 por segundo o más, en fibras de contracción muy rápida.

El fenómeno de la adición y la tetanización se presentan asimismo cuando un músculo se contrae isotónicamente, llevando en este caso la estimulación repetitiva a un acortamiento mayor. Durante el estado de tetanización máxima, una fibra muscular ligeramente cargada se acorta aproximadamente el 40 por ciento de su longitud de reposo. Con cargas más pesadas, es menor el máximo grado de acortamiento durante la estimulación tetánica.

El período de tiempo que puede mantenerse la tensión muscular en un estado de contracción tetánica, depende de la capacidad muscular para suministrarles ATP a las proteínas contráctiles. A medida que el suministro energético de los músculos se va agotando, disminuye la fuerza de contracción y puede finalmente llegar a cero. Esta caída en la tensión, con la estimulación prolongada, se denomina *fatiga muscular*. El momento de aparecer la fatiga varía considerablemente según los tipos diferentes de fibras musculares. Algunos de los factores que contribuyen a la fatiga se explicarán posteriormente en este capítulo.

¿Cuál es la explicación fundamental del fenómeno de la adición? Una explicación lógica (pero incorrecta) de este fenómeno, basada en el papel del calcio en el acoplamiento de excitación-contracción, podría ser la hipótesis de que la cantidad de calcio liberado del retículo sarcoplásmico durante un potencial de acción simple es solamente suficiente para inhibir parte de la troponina-tropomiosina presente en el músculo y abrirle por eso paso tan sólo a una parte de todo el aparato contráctil. Múltiples estímulos liberarían más calcio, llevando a la activación de un número mayor de puentes cruzados, hasta una frecuencia tal que hubiera suficiente calcio para permitir la activación de todos los puentes. El hecho es, sin embargo, que un solo potencial de acción libera más calcio del necesario para inhibir el total de troponina-tropomiosina del músculo. Después de un potencial de acción simple, las proteínas musculares están pues produciendo la máxima tensión de que son capaces.

La explicación del fenómeno de la adición incluye las propiedades elásticas pasivas del músculo. La tensión producida *internamente* por las proteínas musculares se denomina *estado activo*, y sigue el curso temporal de liberación y recaptación del calcio. La Figura 8-23 ilustra el curso temporal del estado activo interno, comparado con la tensión *externa* ejercida por un músculo, sobre un objeto externo. Nótense las diferencias en magnitud y curso temporal de estas dos tensiones.

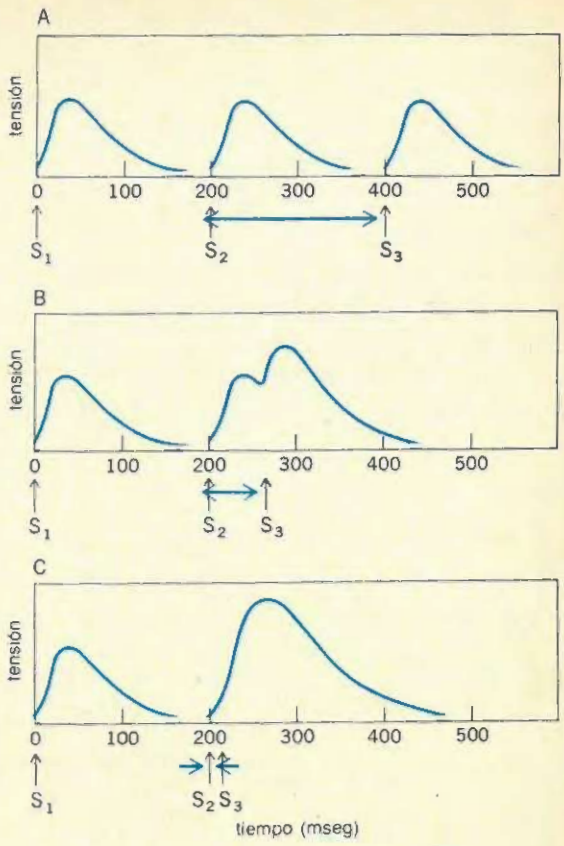


FIGURA 8-21
Adición de las contracciones isométricas producidas por la disminución del tiempo entre los estímulos S_2 y S_3.

La discrepancia entre la tensión externa y la interna del estado activo se debe a la estructura del músculo y al factor tiempo. La tensión se transmite desde los puentes cruzados, a través de los filamentos gruesos y delgados, las líneas Z y, eventualmente del tejido conjuntivo y los tendones, hasta el hueso. Todas estas estructuras tienen cierta elasticidad y se denominan, en conjunto, *elemento elástico en serie*. Este equivale a un resorte colocado entre los elementos contráctiles del músculo (los puentes cruzados) y el objeto externo. Cuando los puentes se contraen, la tensión producida estira el resorte, el cual a su vez transmite la tensión al objeto externo. Para ilustrar la consecuencia de esta ligación considérese lo que sucedería si un hombre fuerte intentara levantar un ladrillo que estuviera ligado a un resorte muy débil. Aunque el hombre pudiera ejercer mucha fuerza en el resorte, al principio conseguiría solamente estirar éste, no levantar el ladrillo, y llegaría luego a un punto en el cual la tensión del resorte estirado sería igual al peso del ladrillo. Nótese que para estirar el resorte hasta este punto se requiere un tiempo finito.

En el músculo, los componentes contráctiles en su estado completamente activo, empiezan a estirar el elemento elástico en serie inmediatamente después de la liberación de calcio por parte del retículo sarcoplásmico. Mientras los elementos contráctiles van estirando el elemento elástico en

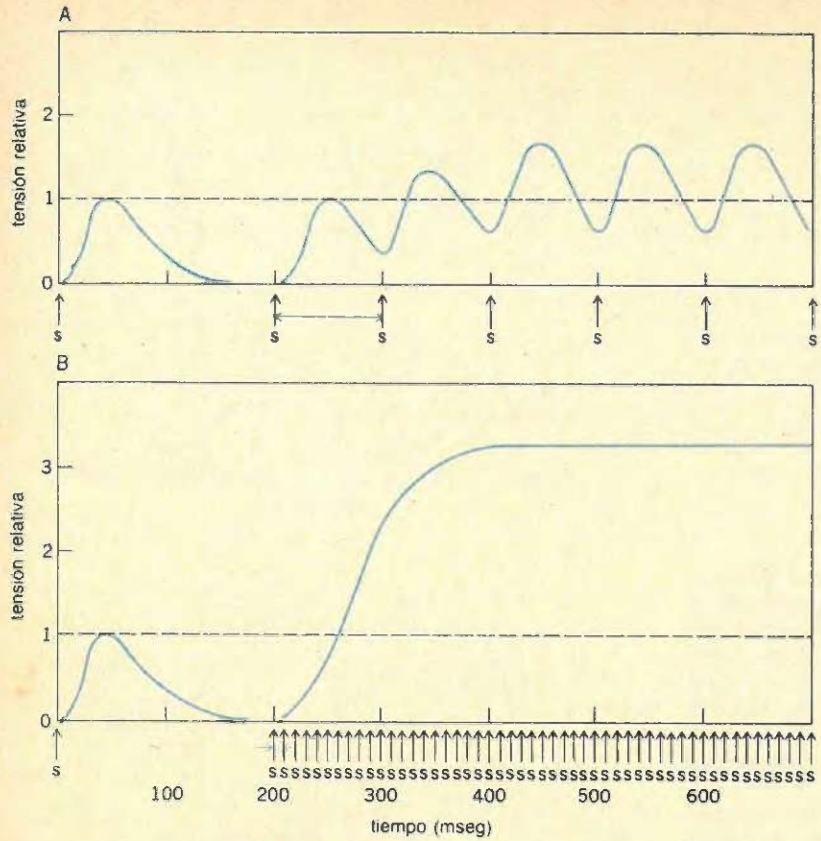


FIGURA 8-22
Contracciones tetánicas isométricas producidas por estímulos múltiples de A 10 estímulos por segundo y B 100 estímulos por segundo, en comparación con una sola sacudida isométrica.

serie, la tensión del estado activo va disminuyendo, a medida que el calcio es bombeado de nuevo hacia el interior del retículo sarcoplásmico. En una sacudida simple, el estado activo disminuye antes de ser capaz de estirar el elemento elástico en serie, hasta una tensión igual al estado activo máximo y así, se transmite al objeto externo menos de la tensión interna completa. Cuando se presenta el tétano, se mantiene el estado activo por un tiempo suficiente para un estiramiento completo del elemento elástico en serie, hasta una tensión igual a la del estado activo. De esta manera, el aumento en tensión externa que acompaña un aumento en la frecuencia de estimulación, es el resultado del aumentado de tiempo en que los elementos contráctiles se mantienen en su estado activo, lo cual los capacita para estirar completamente el componente elástico en serie. En una contracción isotónica, el aumento de longitud del período latente, frente al aumento creciente en la carga, se explica también por este mismo mecanismo. El largo período de latencia representa el tiempo en que se está estirando el elemento contráctil en serie, hasta una tensión equivalente a la carga, antes que el músculo empiece a levantarla. Cuanto más pesada es la carga tanto mayor es el tiempo requerido para lograr el estiramiento del elemento elástico en serie hasta el punto de poder movilizar la carga, y tanto mayor es, por consiguiente, el período latente.

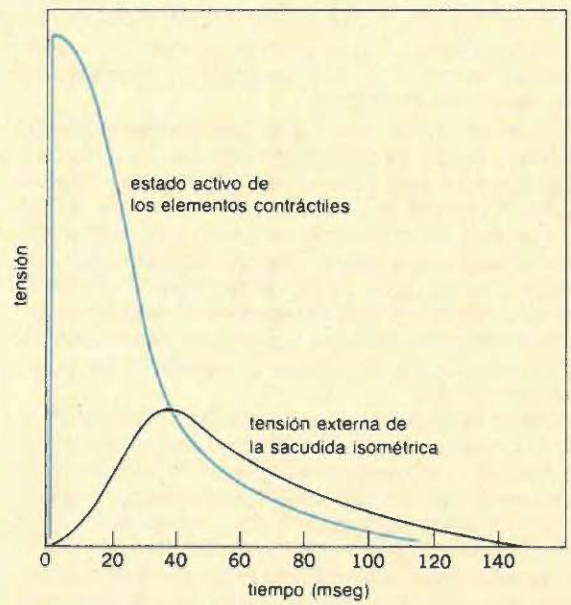


FIGURA 8-23
Tensión de estado activo del músculo en respuesta a un estímulo simple en función del tiempo.

Relación de longitud-tensión

En fisiología muscular es clásica la relación entre la longitud muscular y la tensión que el músculo puede desarrollar a esa longitud. Un músculo relajado tiene propiedades similares a las de una banda pasiva de caucho; cuando se le aplica una fuerza externa, el músculo se estira, y mientras mayor sea la fuerza externa que distiende el músculo, tanto mayor será el estiramiento. Si se grafica la tensión tetánica máxima desarrollada por un músculo contra la longitud muscular de medición de la tensión isométrica, se obtiene la relación de longitud-tensión que se observa en la Figura 8-24. Si se utiliza como punto de referencia la longitud de máxima tensión muscular, l_0, las diferentes longitudes musculares de medición de la tensión isométrica pueden expresarse en función del porcentaje de la longitud muscular l_0. Si el músculo se encuentra a

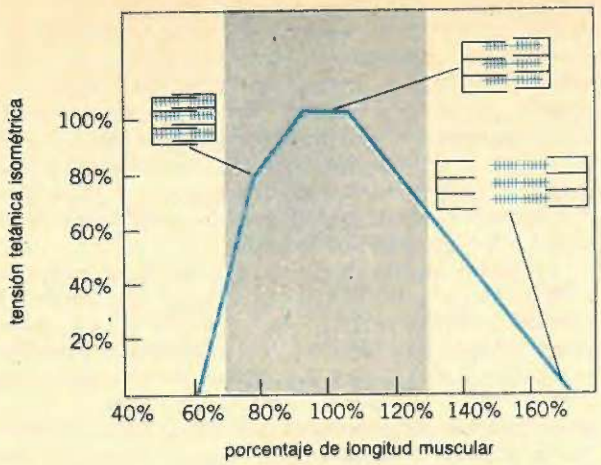


FIGURA 8-24.
Variación en la tensión del tétano isométrico con la longitud muscular. La zona oscura representa el rango de cambios de longitud (de 70 a 130 por ciento) que pueden ocurrir en el organismo mientras los músculos están aún adheridos a los huesos. (*Adaptado de Gordon, Huxley y Julian.*)

una longitud igual a un 60 por ciento aproximado de l_0, no desarrolla tensión al ser estimulado. Cuando se aumenta la longitud del músculo, al nivel de l_0 la tensión isométrica se eleva hasta un máximo, y un alargamiento mayor del músculo causa una caída en la tensión activa. Cuando el músculo se estira hasta cerca del 175 por ciento de l_0, o más, deja de desarrollar tensión. De esta manera, la longitud de un músculo determina la cantidad de tensión isométrica que puede desarrollar.

Esta relación se explica por el modelo de deslizamiento de filamentos. El estiramiento pasivo de un músculo cambia la cantidad de traslapo entre los filamentos gruesos y delgados de las miofibrillas. El estiramiento pasivo de un músculo hasta el punto (175 por ciento de l_0) en que ya no pueda desarrollar más tensión activa, hala tanto los filamentos gruesos como los delgados, hasta el punto de separarlos y hacer desaparecer el traslapo. Dado que la tensión activa se desarrolla por la interacción de los puentes de miosina con las moléculas de actina de los filamentos delgados, cuando no hay traslapo, no puede haber interacción de los puentes con los filamentos delgados, y no se desarrolla tensión. A longitudes musculares más cortas, más y más puentes se traslapan con los filamentos delgados, aumentando así la tensión activa en proporción al número de puentes cruzados activos. A nivel de l_0 hay un traslapo máximo de los filamentos gruesos y delgados, y la tensión es máxima. Con longitudes inferiores a l_0, dos factores ocasionan disminución de la tensión: (*1*) Los filamentos delgados de las dos mitades del sarcómero empiezan a traslaparse interfiriendo la interacción de los puentes cruzados, por lo cual disminuye el número total de puentes cruzados activos, y (2) los filamentos gruesos se comprimen contra las dos líneas Z.

En el organismo, donde los músculos están adheridos a los huesos, la longitud relajada del músculo se acerca mucho a l_0, hallándose así a la lontitud óptima para generar fuerza. El rango total de cambios de longitud que puede sufrir un músculo esquelético, mientras está aún adherido al hueso, está limitado a un máximo del 30 por ciento aproximado de su longitud de reposo, y a menudo es mucho menor. En tal forma, aún con una extensión o flexión máxima de un miembro, sus músculos son todavía capaces de desarrollar más del 50 por ciento de su tensión máxima. Sin embargo, en un órgano muscular, como el corazón, que no está adherido a hueso alguno, el rango en que puede variar la longitud de la fibra muscular al colmarse de sangre es considerablemente mayor.

Control de la tensión muscular

Dado que un músculo está compuesto de muchas fibras musculares, la tensión total que puede desarrollar depende de dos factores: (*1*) número de sus fibras musculares que se contraen en un momento dado, y (2) cantidad de tensión desarrollada por cada fibra contráctil.

El número de fibras musculares que se están contrayendo en un momento dado, depende del número de motoneuronas que con relación a ese músculo se están estimulando. Recuérdese que cada neurona motora inerva varias fibras musculares, formando una unidad motora (Figura 8-15). La estimulación de una neurona motora produce una contracción en todas las fibras musculares de la unidad motora. De esta manera, la tensión total que un músculo desarrolla puede modificarse alterando el número de unidades motoras que son activadas. Esto lo determina la actividad de los estímulos sinápticos que llegan a las neuronas motoras del cerebro y la médula. Una sola neurona motora puede recibir hasta 15.000 terminaciones sinápticas, las cuales convergen desde diferentes fuentes, y es el balance entre el estímulo sináptico excitatorio y el inhibitorio, el que determina si tal neurona motora ha de descargar o no. El proceso por el cual se aumenta el número de neuronas motoras activas (y por consiguiente el número de unidades motoras activas) tiene el nombre de *reclutamiento*.

El número de fibras musculares asociadas con un solo axón motor varía considerablemente en diferentes tipos de músculos. En músculos capaces de producir movimientos muy delicados, tales como los de la mano y el ojo, el tamaño de las unidades motoras individuales es pequeño (por ejemplo en un músculo óptico, una neurona motora inerva sólo alrededor de 13 fibras musculares). En los más burdamente controlados de la espalda y las piernas, cada unidad motora contiene centenares de fibras musculares (por ejemplo, una unidad motora de un músculo grande de la pantorrilla contiene aproximadamente 1.730 fibras musculares). Cuanto más pequeño es el tamaño de las unidades motoras, con tanto mayor precisión puede controlarse la tensión del músculo mediante el reclutamiento de unidades motoras adicionales.

Las neuronas motoras asignadas a determinado músculo descargan en una forma asincrónica determinada por sus estímulos sinápticos individuales. Así, las fibras musculares de algunas unidades motoras pueden estar contrayéndose, mientras otras unidades motoras están relajándose. Esta actividad asincrónica en el conjunto de unidades motoras, tiene varias consecuencias en el desarrollo de la tensión muscular. En músculos que permanecen activos por largos períodos de tiempo, tales como los músculos posturales que soportan el peso del cuerpo, la actividad asincrónica de sus unidades motoras tiende a prevenir la fatiga que, de otra manera, podría resultar de la actividad continua y prolongada. Algunas unidades están activas, mientras otras descansan brevemente, para regresar a la actividad sólo cuando las otras descansan. Este patrón de actividad asincrónica es capaz de mantener una tensión casi constante, en el músculo, como se ilustra en la Figura 8-25. Aún más, si las unidades motoras hubieran de descargarse alguna vez simultáneamente, el movimiento resultante sería una serie de contracciones y relajaciones bruscas. La actividad asincrónica de las unidades motoras es uno de los factores responsables de los movimientos suaves producidos por los músculos del organismo que se contraen.

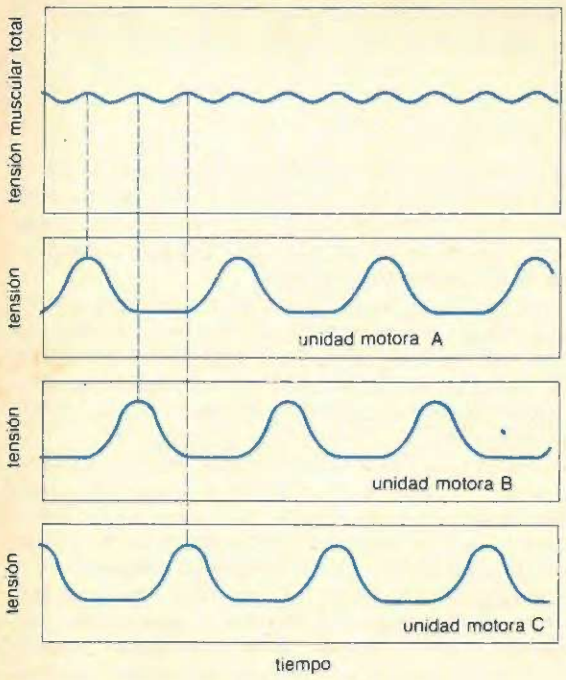


FIGURA 8-25
La actividad asincrónica de la unidad motora mantiene una tensión casi constante en el músculo total.

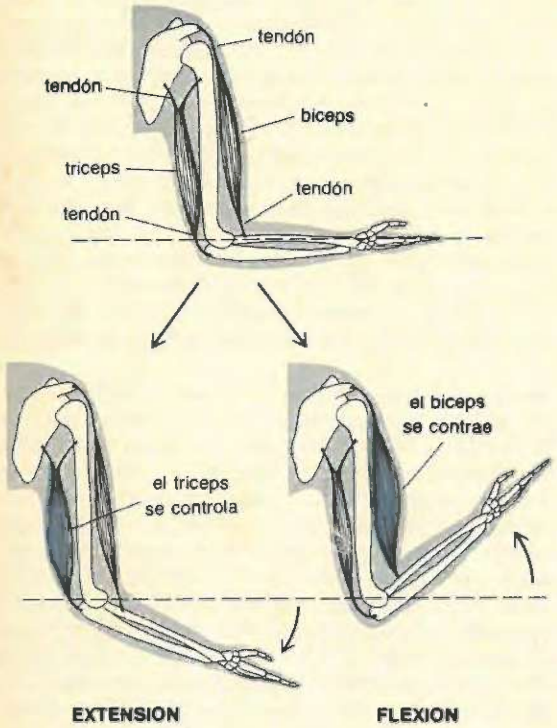


FIGURA 8-26
Músculo antagonista para la flexión y extensión del antrebrazo.

Además de su capacidad para hacer variar el número de unidades motoras activas, la tensión producida por las fibras individuales puede variar por razón de los mecanismos expuestos anteriormente. De este modo, el aumento en la frecuencia de los potenciales de acción suministrados a una unidad motora, produce aumentos en la tensión de la unidad motora, mediante el proceso de la adición y el tétano. En general, cuando una neurona motora es estimulada por impulsos sinápticos, descarga una serie de potenciales, y no un solo potencial de acción. Por lo tanto, las contracciones de las fibras musculares del cuerpo no son, por lo general, sacudidas simples, sino adiciones breves de sacudidas, o contracciones tetánicas más prolongadas.

La tensión producida por fibras musculares individuales varía también con su longitud, la cual determina la cantidad de traslapo de los filamentos gruesos y delgados. La duración de la estimulación llega también a ser un factor que determina la tensión de la fibra ya que la estimulación prolongada puede originar fatiga. Por último, como lo expondremos en forma más detallada posteriormente, las diversas fibras presentan claras diferencias químicas que originan marcadas diferencias en sus tasas de contracción, desarrollo de tensión, y facilidad para fatigarse. Los múltiples factores implicados en el control de la tensión muscular total, se resumen en la Tabla 8-2.

TABLA 8-2
Factores que determinan la tensión muscular total

I Número de fibras musculares que se están contrayendo
- *a* Reclutamiento de unidades motoras (estímulo sináptico a las neuronas motoras)
- *b* Tamaño de las unidades motoras (número de fibras musculares por axón)
- *c* Actividad asincrónica de las unidades motoras

II Tensión producida por cada fibra muscular en contracción
- *a* Frecuencia de los potenciales de acción en la neurona motora (adición y tétano)
- *b* Longitud de la fibra muscular (grado de traslapo de los miofilamentos gruesos y delgados)
- *c* Duración de la actividad (fatiga)
- *d* Composición química y características de las fibras individuales

Acción de palanca de los músculos

Un músculo que se contrae ejerce una fuerza sobre los huesos a través de sus tendones de conexión. Cuando la fuerza es suficientemente grande, el hueso se mueve cuando el músculo se acorta. Un músculo que se contrae ejerce solamente una fuerza de tracción; cuando el músculo se acorta, los huesos adheridos a él se acercan mutuamente. La *flexión* de un miembro es su doblamiento o movimiento en dirección al cuerpo, y la *extensión* es el enderezamiento o movimiento en dirección opuesta al cuerpo. Estos movimientos requieren por lo menos, dos músculos separados, uno para causar flexión y el otro extensión. En la Figura 8-26, se puede ver cómo la contracción del biceps produce flexión del antebrazo, y la contracción del triceps, su extensión. Ambos músculos ejercen una fuerza de tracción sobre el antebrazo cuando se contraen. Los grupos de músculos de un miembro que producen movimientos dirigidos en sentido contrario, se denominan *antagonistas*. Se requieren otros conjuntos de músculos antagonistas para producir movimientos de extremo a extremo o de rotación de un miembro. En algunos músculos, la contracción lleva a dos tipos de movimientos de los miembros. En la Figura 8-27, la contracción del músculo gastrocnemio de la pantorrilla produce extensión del pie y flexión de la pierna baja, como sucede en la marcha. La contracción del gastrocnemio simultánea con la del cuadriceps femoral (que ocasiona la extensión de la pierna baja) impide que se doble la articulación de la rodilla, dejando solamente la articulación del

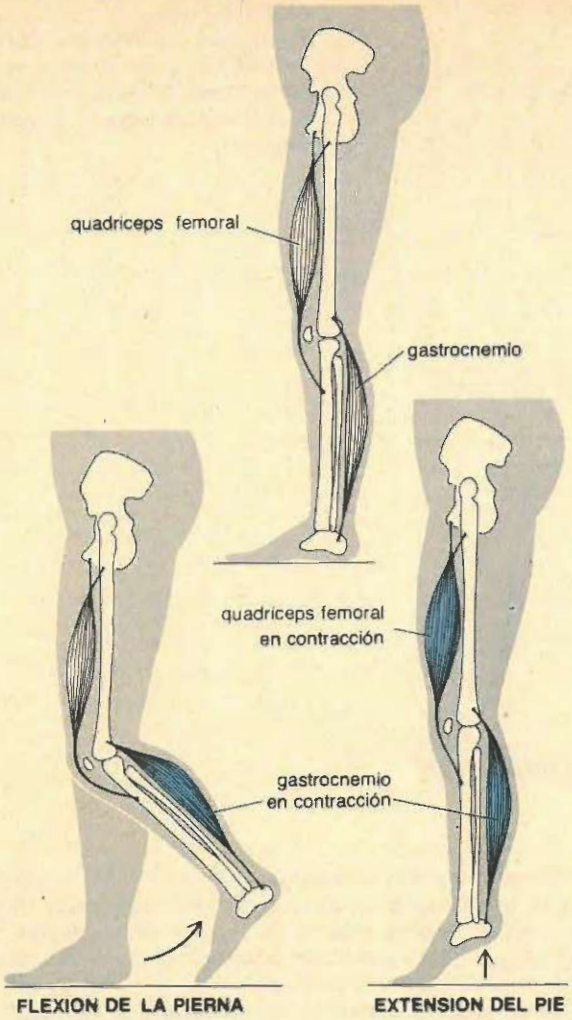


FIGURA 8-27
La flexión de la pierna o la extensión del pie sigue a la contracción del músculo gastrocnemio, según la actividad del músculo femoral cuadriceps.

tobillo en libertad de moverse; el pie se extiende y el cuerpo se levanta sobre la punta de los pies.

La organización de los músculos, huesos, y articulaciones del organismo forma sistemas de palanca. El principio básico de una palanca se puede ilustrar con la flexión del antebrazo mediante el músculo biceps (Figura 8-28). El biceps ejerce una fuerza que tira del antebrazo hacia arriba, aproximadamente en un lugar que dista 2 pulgadas del codo. Un peso de 25 lb, sostenido en la mano, ejerce una fuerza de 25 lb hacia abajo, aproximadamente a 14 pulgadas del codo. Se puede demostrar, de acuerdo con las leyes de la física, que un objeto rígido (el antebrazo) está en equilibrio mecánico (no acelerado) si el producto de la fuerza hacia abajo (25 lb) y su distancia del codo (14 pulgadas) es igual al producto de la fuerza ejercida hacia arriba por el músculo (X) y su distancia del codo (2 pulgadas). Por esta relación, se puede calcular la fuerza que el músculo biceps debe ejercer sobre el antebrazo, para sostener una carga de 25 lb: $25 \times 14 = 2X$, luego $X = 175$ lb. Tal sistema está trabajando con una desventaja mecánica, pues la fuerza ejercida por el músculo es considerablemente mayor que la carga que está soportando. La Figura 8-28B ilustra la misma situación en el caso de una puerta de bisagra. Si la perilla de la puerta, en vez de estar al otro lado,

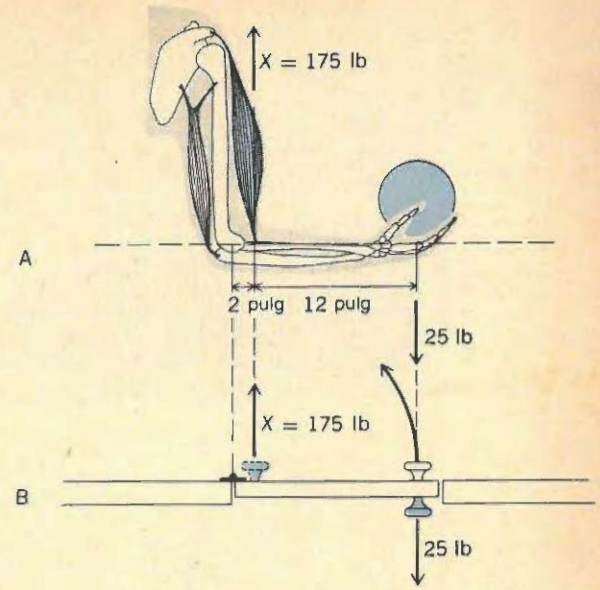


FIGURA 8-28
A Equilibrio mecánico de las fuerzas que actúan sobre el antebrazo mientras soporta una carga de 25 lb. B Sistema mecánico equivalente que opera en una puerta embisagrada.

estuviera colocada cerca de la bisagra, se requeriría mucha más fuerza para abrir la puerta. En atletas de músculos muy poderosos, las fuerzas intensas ejercidas por los músculos que se contraen en condiciones de ejercicio máximo, desgarran a veces el tendón separándolo del músculo o del hueso o, en casos raros, rompen el hueso.

La desventaja mecánica con que funciona el músculo se compensa con un aumento en la maniobrabilidad. En la Figura 8-29, cuando el biceps se acorta 1 pulgada, la mano se

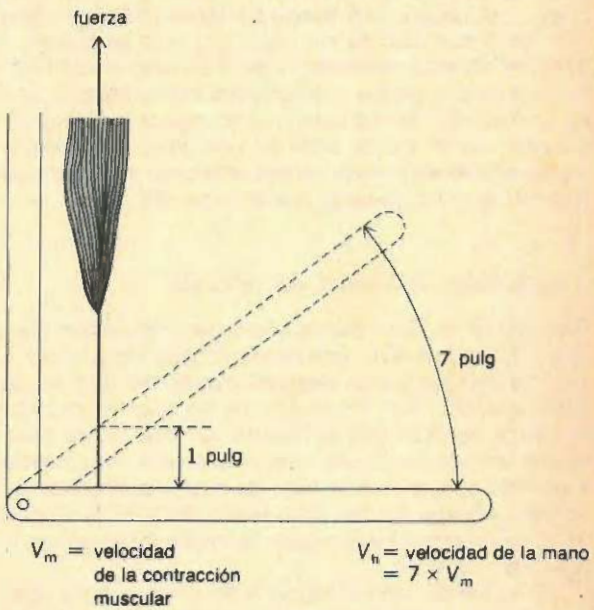


FIGURA 8-29
Los movimientos pequeños del músculo biceps son amplificados por el sistema de palanca del brazo, produciendo así mayores movimientos de la mano.

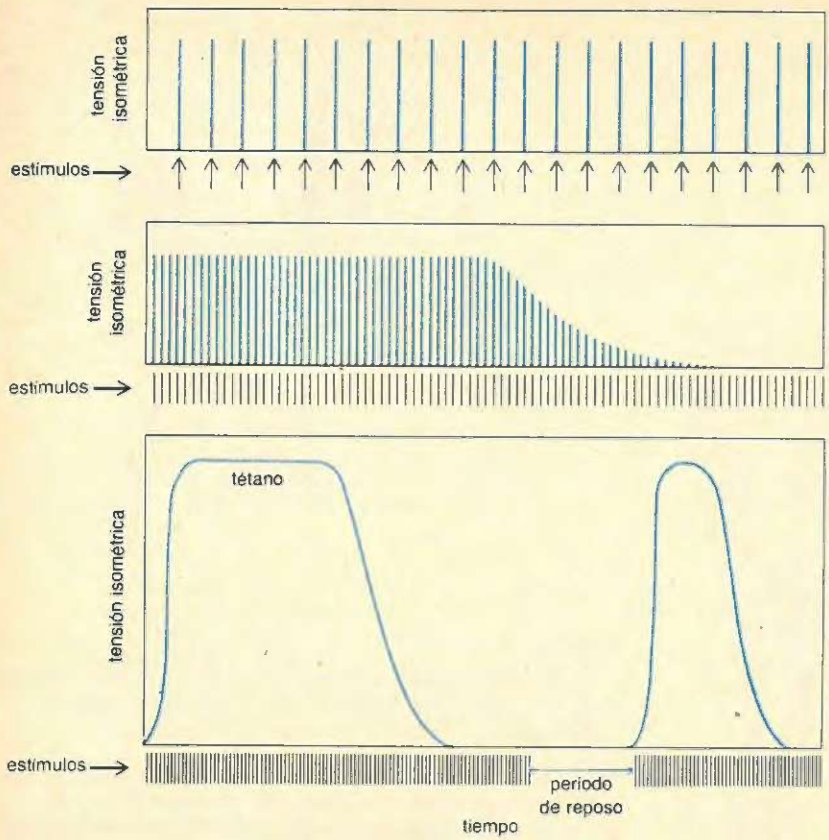


FIGURA 8-30
Fatiga muscular resultante de la estimulación prolongada, y recuperación de la capacidad de contracción, después de un período de descanso.

mueve una distancia de 7 pulgadas. Puesto que el músculo se acorta 1 pulgada en el mismo tiempo en que la mano se mueve 7 pulgadas, la velocidad del movimiento de la mano es siete veces mayor que la tasa de contracción muscular. El sistema de palanca del brazo amplifica los movimientos del músculo. Los movimientos cortos, relativamente lentos, del músculo, producen movimientos más largos y rápidos de la mano. Así, un lanzador puede enviar una pelota de béisbol a 160 km/h aun cuando sus músculos sólo se acorten a una fracción de esta velocidad. Los músculos esqueléticos se acortan a razón de 5 a 10 longitudes musculares por segundo aproximadamente. Así pues, cuanto mayor sea la longitud del músculo, tanto mayor será su velocidad de acortamiento, aunque cada sarcómero puede acortarse a la misma velocidad en un músculo largo que en uno corto.

Metabolismo energético del músculo

Para que un músculo pueda acortarse y relajarse debe haber disponibilidad de ATP para tres funciones importantes: (*1*) La energía liberada por el desdoblamiento del ATP se aparea directamente con el movimiento de los puentes cruzados; (2) el enlace del ATP con la miosina sin que ocurra desdoblamiento, es necesario para romper el enlace de la actomiosina y permitir que el puente cruzado opere cíclicamente; (3) la energía liberada del desdoblamiento del ATP es utilizada por el retículo sarcoplásmico para acumular iones calcio, lo cual produce relajación.

Si a un músculo aislado se le da una provisión adecuada de oxígeno y nutrientes que puedan ser degradados para suministrar ATP, puede continuar dando una serie de sacudidas en respuesta a la estimulación de baja frecuencia, durante largos períodos de tiempo. En estas condiciones, el músculo es capaz de sintetizar ATP a un ritmo suficiente para mantener la tasa de degradación del ATP. Si se aumenta la tasa de estimulación, las respuestas de sacudidas empiezan pronto a hacerse más débiles y por último llegan a cero (Figura 8-30). Esta caída en la tensión después de una estimulación prolongada, es fatiga muscular. Si las tasas de estimulación producen contracciones tetánicas, la fatiga ocurre aún más pronto. Si se detiene la estimulación y se permite un período de descanso antes de reanudar la estimulación, el músculo recupera brevemente su capacidad de contraerse, antes de sufrir nuevamente fatiga. Cuando el músculo está completamente fatigado y es incapaz de desarrollar tensión, es muy baja la concentración de ATP en el músculo. Durante la recuperación se eleva la concentración de ATP a medida que el metabolismo reemplaza el ATP degradado durante la contracción.

Recuérdese que, según el Capítulo 3, durante la degradación de carbohidratos, grasas y proteínas, la energía se transfiere continuamente a las moléculas de ATP, las cuales a su vez, la transfieren a diversos procesos celulares, tales como el movimiento de los puentes de miosina y la acumulación de calcio por parte del retículo sarcoplásmico. Si un músculo tuviera que atenerse a su propia reserva de moléculas de ATP sintetizadas previamente para la contracción, quedaría completamente fatigado con unas pocas sacudidas. Por ello, si un músculo tiene que mantener su actividad contráctil, las moléculas de ATP deben sintetizarse tan rápidamente como se degradan. Hay tres fuentes para suministrar tal ATP: (*1*) *fosfato de creatina*, (2) fosforilación del sustrato durante la glicólisis, y (*3*) fosforilación oxidativa en los mitocondrios.

Cuando se inicia la contracción mediante la liberación de calcio, la miosina ATPasa empieza a desdoblar ATP a una tasa muy rápida. El aumento en las concentraciones de ADP y P_i resultante de esta degradación del ATP, lleva finalmente a un aumento en las tasas de fosforilación oxidativa y de glicólisis, gracias a los mecanismos descritos en el Capítulo 3. Sin

embargo, transcurre un corto lapso de tiempo antes que estas vías multienzimáticas empiecen a suministrar ATP de reciente formación, a una tasa elevada. El papel del fosfato de creatina consiste en suministrar la energía para la formación de ATP durante este intervalo.

El fosfato de creatina (FC) suministra los medios más rápidos para formar ATP en la célula muscular. Esta molécula contiene energía y fosfato, los cuales pueden ser transferidos a una molécula de ADP para formar ATP y creatina (C):

$$FC + ADP \rightleftharpoons C + ATP \qquad 8\text{-}1$$

Una sola enzima cataliza esta reacción reversible. La energía es almacenada en el fosfato de creatina del músculo en reposo por la reacción contraria de 8-1. Los niveles elevados de ATP de un músculo en reposo favorecen, por acción de masas, la formación de fosfato de creatina, y durante los períodos de reposo, el músculo elabora una concentración de fosfato de creatina que es aproximadamente cinco veces la de ATP. Cuando, al comienzo de la contracción, cae rápidamente el nivel de ATP, la acción de masas favorece la rápida formación de ATP a partir del fosfato de creatina, en la cual media esta sola reacción enzimática. El sistema del fosfato de creatina es tan eficiente, que al comienzo de la contracción cambia muy poco la concentración real de ATP en la célula, pero la concentración del fosfato de creatina decae rápidamente.

Si la actividad contráctil tiene que continuar por más de unos pocos segundos, la célula muscular debe ser capaz de derivar ATP de otras fuentes diferentes del fosfato de creatina. A niveles moderados de actividad muscular (tasas moderadas de degradación de ATP), la mayor parte de este ATP puede formarse por el proceso de fosforilación oxidativa. Los carbohidratos, las grasas y las proteínas pueden todos suministrarle fuentes energéticas a este proceso.

Durante el ejercicio muy intenso, cuando la degradación del ATP es muy rápida, varios factores empiezan a limitar la capacidad de la célula para reemplazar el ATP por la fosforilación oxidativa: (*1*) el suministro de oxígeno al músculo, (2) la disponibilidad de sustratos tales como glucosa, y (3) las tasas de procesamiento de estos sustratos por parte de las enzimas de las vías metabólicas. Cualquiera de éstos puede llegar a ser un factor limitante de la tasa en diversas condiciones. Puesto que la fosforilación oxidativa depende de la utilización de oxígeno, la formación continuada de ATP por este proceso, depende de un suministro adecuado de oxígeno al músculo mediante el sistema circulatorio. Es este suministro de oxígeno a la célula el que eventualmente llega a ser factor limitante para la mayoría de las formas de ejercicio intenso y prolongado, tal como la carrera.

Aun cuando se suministre oxígeno adecuado al músculo, es posible que la velocidad con que la fosforilación oxidativa puede producir ATP resulte inadecuada para ir a la par de la rápida velocidad de degradación del ATP durante un ejercicio muy intenso. Cuando el nivel de ejercicio supera aproximadamente el 50 por ciento del máximo, (50 por ciento de la tasa máxima de degradación del ATP), la glicólisis anaeróbica empieza a contribuir con una fracción significativamente creciente del ATP total producido por el músculo.

Aunque el proceso aeróbico de fosforilación oxidativa produce grandes cantidades de ATP (36 de los 38 ATP formados de cada molécula de glucosa), la maquinaria enzimática de esta vía es relativamente lenta. La vía glicolítica puede funcionar a una tasa mucho mayor, aunque produce solamente pequeñas cantidades de ATP a partir de la degradación de la glucosa. Así, en la misma cantidad de tiempo en que la fosforilación oxidativa puede producir 36 moléculas de ATP a partir de 1 molécula de glucosa, pueden formarse por glicólisis aproximadamente 64 moléculas de ATP mediante la degradación de 32 moléculas de glucosa en ácido láctico. No sólo es más rápida la glicólisis que la fosforilación oxidativa, sino también posible de llevarse a cabo en ausencia de oxígeno, lo cual lleva a la formación de ácido láctico como su producto final. Según esto, durante el ejercicio intenso, aunque haya adecuado oxígeno disponible, la glicólisis anaeróbica llega a ser una fuente adicional para suministrar rápidamente ATP al músculo, y el ácido láctico que es el producto final de este proceso, empieza a difundirse fuera del tejido muscular y a acumularse en la sangre.

Aunque la glicólisis anaeróbica puede producir ATP muy rápidamente, tiene la desventaja de requerir muy grandes cantidades de glucosa para producir cantidades relativamente pequeñas de ATP. La capacidad del músculo para almacenar glucosa en la forma de glicógeno le da al músculo cierto grado de independencia de la glucosa suministrada externamente. Durante el ejercicio intenso, disminuye progresivamente el contenido de glicógeno del músculo y la tasa de tal disminución depende de la intensidad del ejercicio. El comienzo de la fatiga en el ejercicio que dura varios minutos, se correlaciona estrechamente con el agotamiento del glicógeno muscular, almacenado. Finalmente, en el ejercicio muy intenso, la miosina ATPasa puede degradar el ATP aún más rápidamente de lo que la glicólisis puede reemplazarlo a partir de los depósitos de glicógeno existentes, sobreviniendo así pronto la fatiga, conforme se agota el ATP de la célula. Las vías que suministran ATP a la actividad de los puentes cruzados aparecen ilustradas en la Figura 8-31.

En contraste con la fatiga muscular verdadera, la fatiga psicológica puede hacer que un individuo interrumpa el ejercicio aunque sus músculos no estén desprovistos de ATP y sean capaces todavía de contraerse. El desempeño de un atleta depende no sólo de su estado físico muscular, sino también de su "voluntad de triunfar".

Después de un período intenso de ejercicio, han ocurrido numerosos cambios en la célula muscular; los niveles de fosfato de creatina han disminuido y gran parte del glicógeno muscular puede haberse convertido en ácido láctico. Para que recobre la célula su estado original, deben reemplazarse los depósitos de glicógeno y sintetizarse nuevamente fosfatos de creatina; ambos procesos requieren energía. Así pues, aunque el músculo ha interrumpido la contracción, continúa consumiendo oxígeno a un ritmo acelerado con el fin de suministrarle la energía necesaria a este proceso de síntesis. La elevada captación de oxígeno puede proseguir por algún tiempo después de la finalización del ejercicio. Como se observa por el hecho de continuar la persona respirando en forma profunda y acelerada después de un período de ejercicio intenso. Mientras más prolongado e intenso sea el ejercicio, más tiempo necesitará el músculo para recuperar su estado original. La eficiencia con que el músculo convierte energía química en trabajo (movimiento) es aproximadamente del 40 por ciento. Sin embargo, si se incluye la energía necesaria para hacer que el glicógeno y el fosfato de creatina retornen a sus niveles originales en el músculo, la eficiencia total es solamente de un 20 por ciento, mientras el 80 por ciento restante aparece como calor. Mientras más intenso sea el ejercicio, mayor será la cantidad de calor producido. Este aumento en la producción del calor puede ocasionarle una marcada tensión al organismo, en su capacidad de mantener una temperatura corporal constante, especialmente en un día caluroso. Por otra parte, el proceso del escalofrío refleja la utilización de esta misma fuente de energía calorífica, por parte del organismo, para mantener la temperatura corporal en un ambiente frío. Una explicación más detallada de la regulación de la temperatura se encontrará en el Capítulo 13.

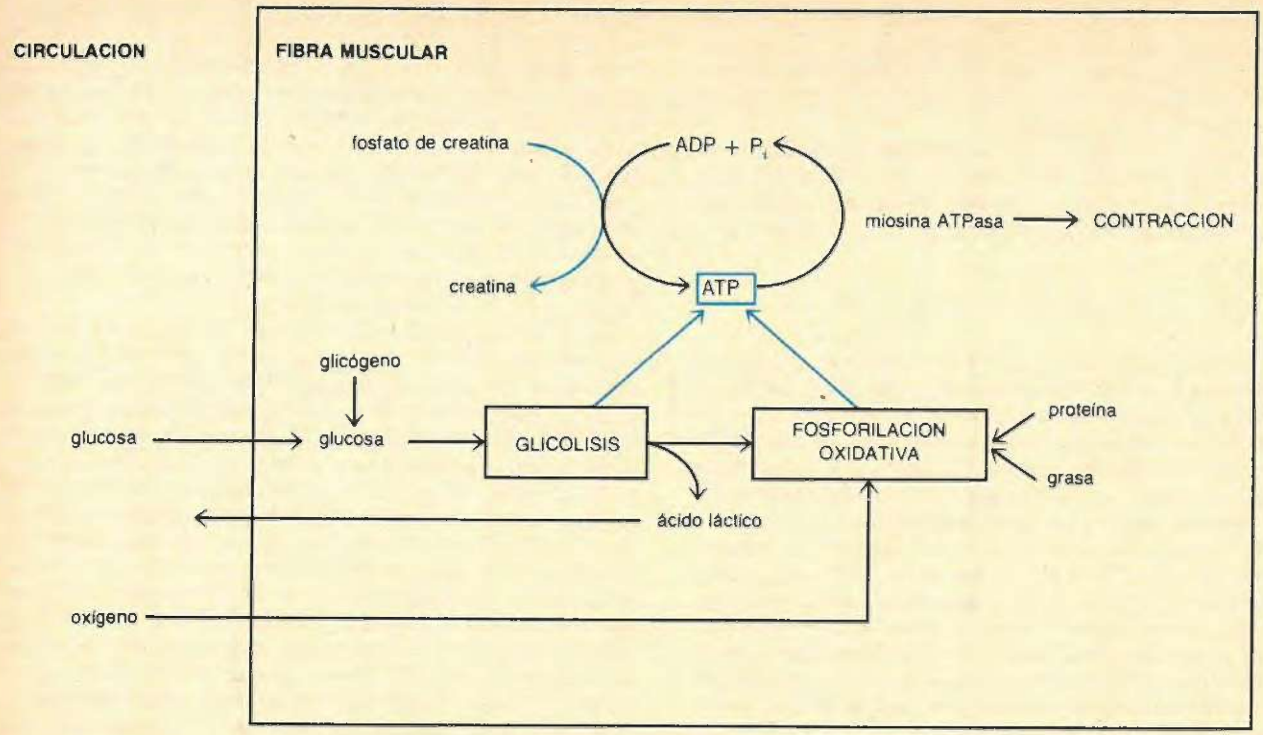


FIGURA 8-31
Vías bioquímicas que producen el ATP utilizado durante la contracción muscular.

Crecimiento y diferenciación muscular

No todas las fibras musculares esqueléticas son idénticas en cuanto a propiedades tales como la velocidad de contracción o la capacidad enzimática de producir ATP. Aún más, es bien sabido que la capacidad de un individuo para el ejercicio, tanto en términos de intensidad como de resistencia, puede aumentarse mediante el ejercicio regular (entrenamiento). Estas variaciones en las propiedades contráctiles del músculo, su crecimiento y desarrollo, dependen principalmente de la actividad de las neuronas motoras por parte del músculo.

Las fibras musculares se forman durante el desarrollo embriológico por la fusión de cierto número de células mioblásticas, pequeñas, mononucleadas, para formar fibras musculares largas, cilíndricas y multinucleadas. Solamente después de la fusión de los mioblastos empiezan las fibras musculares a formar filamentos de actina y miosina, y sólo entonces son capaces de contraerse. Fusionados los mioblastos, las fibras musculares resultantes dejan de tener la capacidad de la división celular y cualquier aumento en el tamaño del músculo resulta del crecimiento en longitud y diámetro de estas fibras ya formadas. Esta etapa de diferenciación muscular está ya completa según parece, más o menos al momento de nacer, y el recién nacido viene ya con todas las fibras musculares esqueléticas definitivas.

Después de la fusión de los mioblastos para formar fibras musculares, las neuronas motoras empiezan a enviar prolongaciones axónicas al interior del músculo, formando uniones mioneurales y colocando el músculo bajo el control del sistema nervioso central. A partir de este punto, hay una dependencia muy importante de la fibra muscular respecto de su neurona motora, no solamente para suministrar un medio de iniciar la contracción, sino también para la supervivencia y desarrollo continuados de la fibra muscular. Si se cortan las fibras nerviosas de un músculo o se destruyen las neuronas motoras, las fibras musculares desnervadas se hacen progresivamente más pequeñas, disminuye su contenido de actina y miosina, y hay una proliferación de tejido conjuntivo alrededor de las fibras musculares. Esta disminución de la masa muscular después de la desnervación se conoce como *atrofia de denervación*. Un músculo que tenga su dotación nerviosa intacta, puede también atrofiarse si no se lo utiliza durante un largo período de tiempo, como en el caso de un brazo o una pierna fracturados que permanecen inmovilizados cuando se los enyesa. Esta es la *atrofia por desuso*. Dado que se puede prevenir la atrofia iniciando eléctricamente potenciales de acción, en la membrana muscular, en ausencia de fibras nerviosas, se requiere cierto grado de actividad eléctrica en la membrana muscular para el mantenimiento del estado funcional del músculo. En contraste con la disminución de masa muscular a consecuencia de la falta de una estimulación nerviosa regular del músculo, los aumentos en la cantidad de actividad nerviosa, que acompañan el ejercicio repetido, producen cambios en la composición química de las fibras musculares, llegando en algunos casos a aumentar considerablemente el tamaño de éstas (hipertrofia). Los potenciales de acción en las fibras nerviosas liberan, al parecer, sustancias químicas que influyen en las actividades bioquímicas de la fibra muscular. Se desconocen la identidad química de estos agentes trópicos y su sitio de acción en el músculo.

A causa de esta fuerte influencia de las neuronas motoras sobre las propiedades químicas de las fibras musculares, no es sorprendente encontrar claras diferencias en la composición enzimática de las fibras musculares del organismo las cuales se originan en diferencias duraderas (de semanas o meses) en la cantidad de actividad nerviosa relacionada con

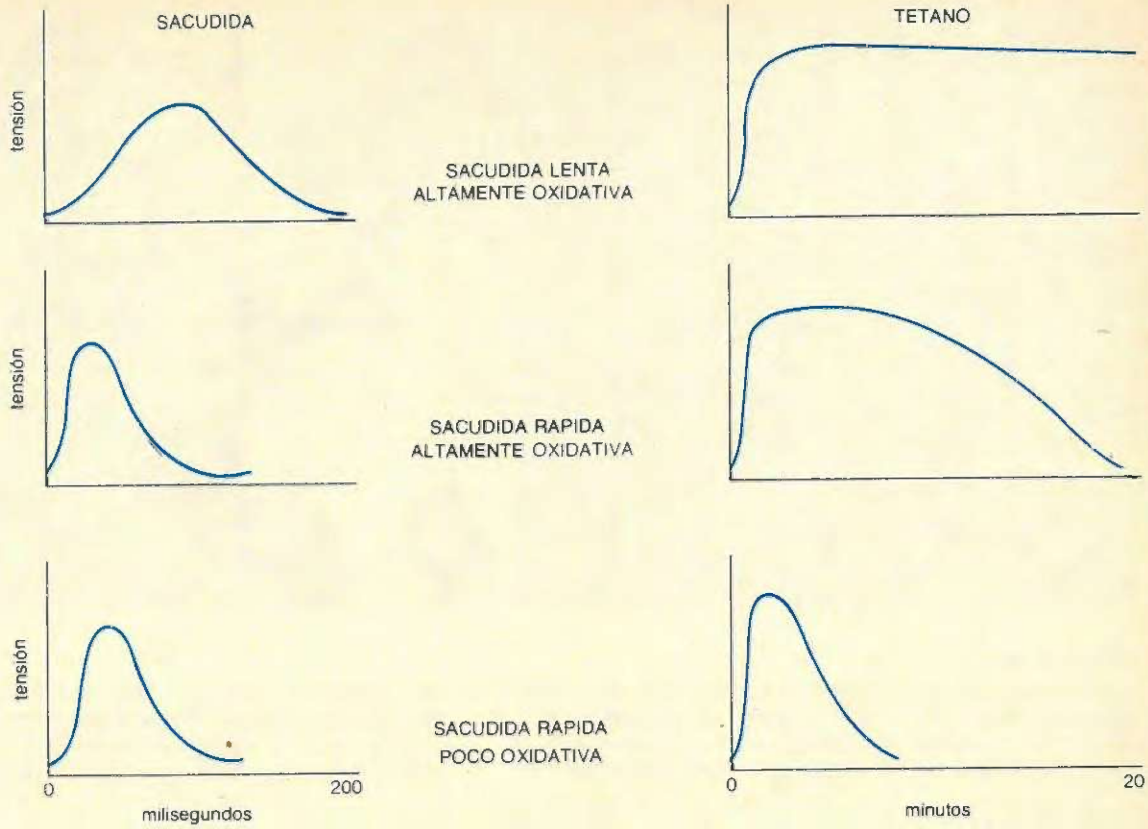


FIGURA 8-32
Características de la sacudida y fatiga de los tres tipos de fibras musculares esqueléticas.

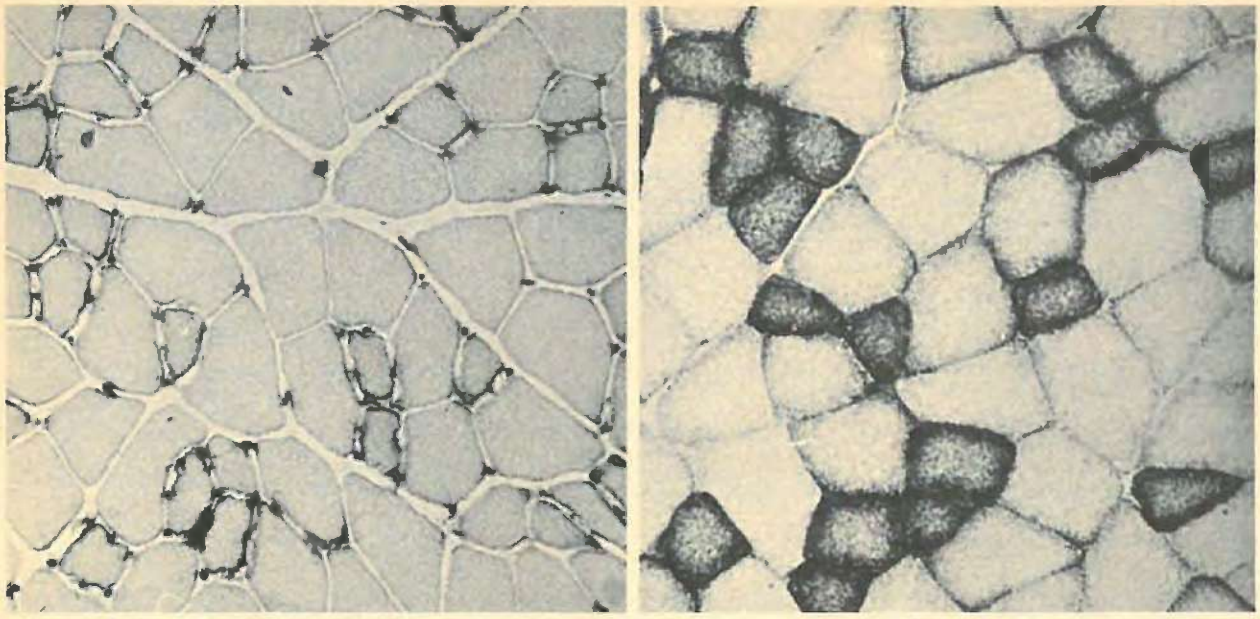
los músculos. En términos de su tasa de utilización de ATP (velocidad de contracción) y capacidad para generar ATP, se pueden identificar tres clases de fibras musculares esqueléticas. Estas tres clases son: (*1*) fibras de sacudida lenta, altamente oxidativas, (2) fibras de sacudida rápida, altamente oxidativas, y (*3*) fibras de sacudida rápida, poco oxidativas.

La velocidad con que se contrae una fibra muscular está determinada primariamente por la tasa de desdoblamiento del ATP por parte de la miosina ATPasa y, por ende, por la tasa de repetición de ciclos de actividad que pueden afrontar los puentes cruzados. Aunque las diferencias en la actividad de la miosina ATPasa producen diferentes velocidades de contracción en los distintos tipos musculares (Figura 8-32), la cantidad total de tensión generada depende del número de filamentos de actina y miosina en el área de sección transversal del músculo. Por lo tanto, las fibras de mayor diámetro contienen más actina y miosina, y producen más tensión, independientemente de la miosina ATPasa.

La segunda diferencia importante entre los diversos tipos de fibras musculares es la clase de maquinaria enzimática disponible para sintetizar ATP. Las fibras altamente oxidativas tienen una tasa elevada de fosforilación oxidativa, y contienen numerosos mitocondrios. La actividad de las enzimas glicolíticas en estas células es relativamente baja. De este modo, la mayor parte del ATP producido por estas células debe ser tomado de la fosforilación oxidativa, y depende de un suministro adecuado de oxígeno a estas células. Estas fibras se encuentran rodeadas de numerosos vasos capilares sanguíneos que suministran oxígeno y nutrientes a la fibra muscular (Figura 8-33). Tales fibras, altamente oxidativas, contienen también una proteína, conocida como *mioglobina*, la cual es de color rojo. La mioglobina es muy similar a la proteína hemoglobina, que se halla en las células de la sangre. La mioglobina se une al oxígeno y aumenta la tasa de difusión del oxígeno dentro del músculo, y suministra también un mecanismo para almacenar dentro del músculo cantidades pequeñas de oxígeno. Las fibras musculares que contienen mioglobina se denominan a menudo músculo rojo.

Las fibras poco oxidativas tienen una composición enzimática que se relaciona con la utilización de glucosa y la vía glicolítica para la producción de la mayor parte de su ATP. Estas fibras contienen pocos mitocondrios y tienen un alto contenido de enzimas glicolíticas. Dado que contienen poca mioglobina, se denominan a menudo músculo blanco. En su vecindad se hallan muy pocos capilares (Figura 8-33). Estas fibras contienen también grandes cantidades de glicógeno para suministrarle una fuente de glucosa de disponibilidad inmediata a la vía glicolítica anaeróbica. Por el contrario, las fibras oxidativas en alto grado contienen relativamente poco glicógeno.

Recordando los diferentes factores que, asociados con la producción y utilización de ATP, pueden llegar a ser limitantes de la tasa de contracción muscular, podemos predecir algunas de las propiedades de una fibra muscular, de las cuales esperaríamos que se originaran en la colocación de un tipo dado de miosina ATPasa en un ambiente de determinada capacidad de producir ATP. Las fibras blancas de sacudida rápida, poco oxidativas desdoblan muy pronto el ATP y son capaces de producirlo en poco tiempo mediante la glicólisis anaeróbica. Sin embargo, estas fibras también se fatigan muy rápidamente (Figura 8-32) pues su elevada tasa de desdoblamiento del ATP agota pronto sus reservas de glicógeno.



A B

FIGURA 8-33

Cortes transversales de músculo esquelético que presentan fibras musculares individuales teñidas de acuerdo a su composición química. A Los capilares que rodean las fibras musculares han sido coloreados. Nótese el gran número de capilares que rodean las fibras altamente oxidativas de pequeño diámetro. B Las fibras teñidas en forma oscura revelan la presencia de altas concentraciones de enzimas oxidativas en las fibras de pequeño diámetro, altamente oxidativas. (*Cortesía de John A. Faulkner.*)

Generalmente se encuentra que estas fibras tienen un diámetro mayor (Figura 8-33), siendo así capaces de producir grandes cantidades de tensión, pero sólo durante cortos períodos de tiempo, antes de fatigarse. En el otro extremo están las fibras rojas de sacudida lenta, altamente oxidativas, las cuales tienen una tasa elevada de fosforilación oxidativa y son capaces de ir al ritmo relativamente lento de degradación del ATP. Es muy difícil que estas fibras demuestren fatiga (Figura 8-32) pues la elevada tasa del flujo sanguíneo que les llega suministra oxígeno y nutrientes a un ritmo suficiente para ir a la par de la degradación relativamente lenta del ATP, por parte de la miosina ATPasa. Estas fibras son de diámetro relativamente pequeño (Figura 8-33), y no producen por lo tanto, las grandes cantidades de tensión desarrolladas por las fibras blancas.

La tercera clase de fibras, las de sacudida rápida, altamente oxidativas, tienen propiedades intermedias entre los dos tipos anteriores. Pueden mantener su actividad contráctil por períodos superiores a los de las fibras blancas rápidas, debido a su capacidad de utilizar la fosforilación oxidativa para algunas de sus demandas de ATP, y a su bien desarrollado suministro sanguíneo que puede abastecerlas de oxígeno y nutrientes. Sin embargo, a altos ritmos de actividad, la tasa elevada de desdoblamiento del ATP por parte de la rápida miosina ATPasa, supera la capacidad de suministro de ATP que tiene la fosforilación oxidativa, y eventualmente tales fibras se fatigan (Figura 8-32). La Tabla 8-3 resume las características de estos tres tipos de fibras musculares esqueléticas.

La actividad contráctil que deben desempeñar los músculos esqueléticos varía en los diferentes lugares del cuerpo. Los músculos que soportan el peso del cuerpo, a saber, los músculos postulares de la espalda y las piernas, deben ser capaces de mantener su actividad, sin fatigarse, durante largos períodos de tiempo, mientras los músculos de los brazos están llamados, en forma esporádica, a producir rápidamente cantidades grandes de tensión, correspondientes al levantamiento de objetos. Hay, por lo tanto, un espectro de actividades que un músculo esquelético eventualmente tiene que desempeñar, desde las actividades de larga duración y baja intensidad, hasta las de corta duración y alta intensidad de contracción. Algunos músculos que desempeñan en forma predominante una sola forma de actividad contráctil, constan a menudo de una sola clase de fibra muscular, por lo general, de tipo altamente oxidativo. Sin embargo, lo más común es que un músculo deba realizar una actividad prolongada en ciertas circunstancias, y una actividad intensa en otras. Generalmente tales músculos contienen una mezcla de los tres tipos de fibras.

Durante los diversos tipos de ejercicio, se presentan diferentes modelos de actividad nerviosa en relación con el músculo. A nivel de intensidades bajas, se reclutan apenas las fibras de sacudida lenta, altamente oxidativas. Las contracciones más fuertes resultan del reclutamiento sumado de las fibras de sacudida rápida, altamente oxidativas y eventualmente de las de sacudida rápida, poco oxidativas. En el ejercicio prolongado, es baja la frecuencia de potenciales de acción relacionados con el músculo, y la mayoría de las unidades motoras altamente oxidativas se reclutan de una manera asincrónica. Por lo tanto, el modelo de actividad nerviosa varía, desde las descargas de corta duración y alta frecuencia relacionadas con la mayoría de las unidades motoras en ejercicios de corta duración y gran intensidad, hasta las descargas de baja frecuencia y larga duración relacionadas con las unidades motoras altamente oxidativas, durante los ejercicios prolongados. Los cambios en el tipo o cantidad de actividad que debe realizar un músculo, alteran su modelo de actividad nerviosa y producen gradualmente cambios en la composición química del músculo.

La capacidad de un músculo para realizar actividad puede alterarse de dos maneras: (*1*) por transformación de un tipo bioquímico de fibra, en otro, y (2) por el aumento de tamaño

TABLA 8-3
Propiedades de los tres tipos de fibras musculares esqueléticas

	Sacudida lenta altamente oxidativa	Sacudida rápida altamente oxidativa	Sacudida rápida poco oxidativa
Velocidad de contracción	Lenta	Rápida	Rápida
Actividad de miosina ATPasa	Baja	Alta	Alta
Fuente primaria de producción de ATP	Fosforilación oxidativa	Fosforilación oxidativa	Glicólisis anaeróbica
Actividad de enzimas glicolíticas	Baja	Intermedia	Alta
Número de mitocondrios	Muchas	Muchas	Pocas
Capilares	Muchos	Muchos	Pocos
Contenido de mioglobina	Alto	Alto	Bajo
Color del músculo	Rojo	Rojo	Blanco
Contenido de glicógeno	Bajo	Intermedio	Alto
Diámetro de la fibra	Pequeño	Intermedio	Grande
Rapidez de la fatiga	Lenta	Intermedia	Rápida

(hipertrofia) de las fibras musculares. Los tipos de ejercicio prolongado (correr y nadar) se asocian con una transformación de fibras de sacudida rápida, poco oxidativas, en fibras de sacudida rápida, altamente oxidativas. El ejercicio prolongado lleva también a un aumento en el número de mitocondrios en las fibras altamente oxidativas y a un aumento en el número de capilares que rodean tales fibras. Estos cambios van acompañados de aumentos relativamente pequeños de la masa (fuerza) del músculo, y su resultado constituye un músculo de capacidad aumentada para una actividad de larga duración, y de intensidad relativamente baja.

El ejercicio de alta intensidad y corta duración, tal como el de levantar un peso, produce una secuencia completamente diferente de cambio en el músculo. Las descargas de corta duración y alta frecuencia relacionadas con las fibras de sacudida rápida, poco oxidativas, inducen la hipertrofia de tales fibras, con cierto aumento en la síntesis de filamentos de actina y miosina y un gran aumento en la masa y fuerza del músculo. El resultado extremo de este tipo de ejercicio son los músculos prominentes de un levantador de pesas. Dado que los diferentes tipos de ejercicio originan cambios químicos muy variados en el músculo esquelético, una persona que se ejercite regularmente para mejorar su desempeño muscular, debe tener cuidado de escoger un tipo de ejercicio compatible con el tipo de activad que desee finalmente realizar. Así, levantar pesas no mejora la resistencia en un corredor de largas distancias, y el trote no ha de producir desarrollo muscular de los bíceps en un levantador de pesas. Como veremos en otros capítulos, el ejercicio prolongado no sólo produce cambios musculares esqueléticos en el organismo sino tambien cambios en los sistemas respiratorio y circulatorio, los cuales mejoran el suministro de oxígeno y nutrientes a las fibras musculares.

Músculo liso

El músculo liso se encuentra en las paredes de órganos huecos tales como el tracto intestinal, los vasos sanguíneos, los conductos del aire a los pulmones, la vejiga de la orina, y el útero. Puede hallarse también en calidad de células sueltas a través de un órgano tal como el bazo, o en grupos pequeños de células adheridas a los vellos de la piel. Por razón de la diversidad de funciones del músculo liso no intentaremos describir las propiedades específicas de ningún tipo de músculo liso, pero identificaremos sus propiedades generales. El lector deberá recordar que todas estas propiedades no necesariamente aparecen en un músculo liso específico. Al exponer cada sistema orgánico, en capítulos posteriores, se hablará de los factores que afectan la actividad del músculo liso del órgano pertinente.

Estructura del músculo liso

Las fibras del músculo liso son considerablemente más pequeñas que las del esqueleto, pues tienen apenas un diámetro aproximado de 2 a 20 μm, y son de forma fusiforme y no cilíndrica. Cada fibra tiene un solo núcleo, localizado en la porción central de la célula. Los principales factores morfológicos que distinguen el músculo liso del esquelético o del cardíaco son la ausencia de patrones estriados de bandas en el citoplasma (de ahí, el nombre de músculo liso). Los modelos de bandas en el músculo estriado se deben a la agrupación regular de miofilamentos gruesos y delgados en las miofibrillas de estos músculos. Como puede verse en la Figura 8-34, el músculo liso no tiene miofibrillas. Sin embargo, se pueden ver filamentos gruesos de miosina y delgados de actina, distribuidos en todo el citoplasma, con una orientación paralela a la fibra muscular, pero no organizadas en unidades regulares de filamentos como en el músculo estriado. Con una gran ampliación puede observarse que los filamentos gruesos poseen puentes cruzados, tal como sucede en el músculo esquelético. Dado que del músculo liso se pueden aislar la troponina y la tropomiosina, sobran razones para creer que los eventos moleculares de generación de fuerza en estas células, después de la liberación de iones calcio, son similares a los del músculo esquelético. No está clara todavía la forma en que los filamentos gruesos y delgados están anclados en el músculo liso, de tal manera que el deslizamiento de los filamentos traslapados, lleve al acortamiento de la célula.

El traslapo eventual de los filamentos gruesos y delgados en el músculo liso puede explicar en parte la observación de que dicho músculo puede desarrollar tensión activa en una amplia gama de longitudes musculares (Figura 8-35). La distribución menos ordenada de los filamentos gruesos y delgados es tal que casi siempre hay algún traslapo entre los dos conjuntos de filamentos, en una gran variedad de longitudes musculares. Esta propiedad les permite a los músculos lisos que rodean órganos huecos, tales como el estómago y la vejiga, cuyas paredes se estiran cuando están colmados, ejercer de manera activa cierta fuerza sobre el contenido de dichas cavidades. Si tales órganos estuvieran rodeados de

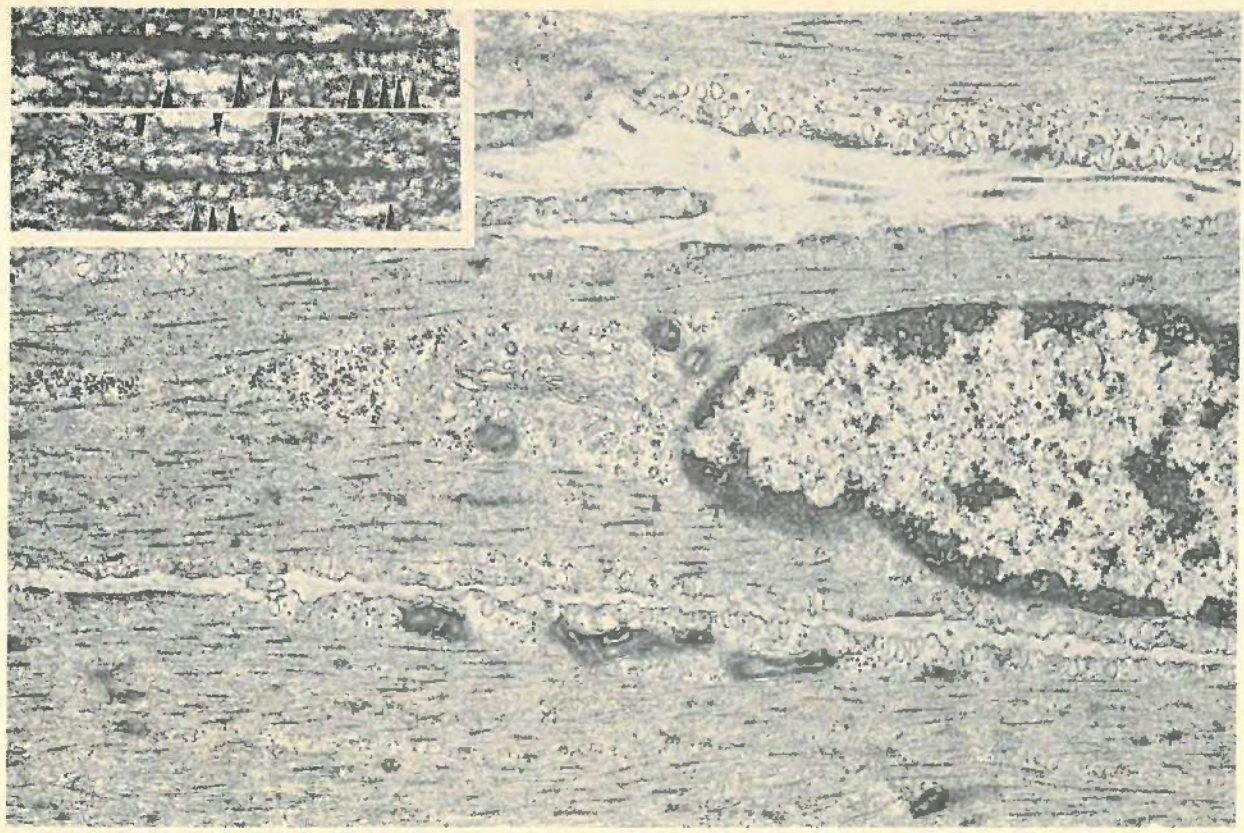


FIGURA 8-34
Micrografía electrónica de porciones de tres fibras musculares lisas. (Figura intercalada) Ampliación mayor de los filamentos gruesos, con proyecciones (flechas) indicadoras de puentes cruzados que conectan filamentos delgados adyacentes. [*De A.P. Somlyo, C.E. Devine, Avril V. Somlyo, y R.V. Rice, Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* 265:223-229, (1973).]

músculo esquelético, una moderada cantidad de distensión llevaría los filamentos gruesos y delgados hasta más allá del rango de traslapo, y no podría desarrollarse tensión activa.

Un gramo de músculo liso contiene sólo aproximadamente el 10 por ciento de la cantidad de actina y miosina que hay en un gramo de músculo estriado. Las concentraciones de ATP y fosfato de creatina son también más bajas en el músculo liso. Aún más, la actividad de la miosina ATPasa activada por la actina es, en la mayor parte del músculo liso, relativamente baja. Así pues, tanto la tasa de contracción como la de tensión total desarrollada por los músculos lisos, son generalmente mucho menores que en el músculo estriado.

Otra diferencia morfológica entre el músculo liso y el esquelético la constituye la falta de un retículo sarcoplásmico y de un sistema tubular transversal bien desarrollados. Exactamente debajo de la membrana celular, se puede observar una serie de vesículas (Figura 8-34) posiblemente comprometidas en la labor de depósito y liberación de calcio, pero los músculos lisos no tienen bien desarrollado el sistema de membranas intracelulares que en el músculo estriado se asocia con el acoplamiento de excitación-contracción. Los iones calcio, destinados a la iniciación de la contracción en el músculo esquelético, provienen de los sacos laterales que hay dentro del músculo, y el músculo esquelético es capaz de contraerse en ausencia completa de iones calcio extracelulares. Muchos tipos de músculo liso, sin embargo, no se contraen con la estimulación, a menos que haya calcio en el medio extracelular. En estas células, la membrana superficial parece que tiene propiedades similares a las de las membranas del retículo sarcoplásmico, en los músculos estriados; ellas permiten que el calcio penetre a la célula cuando, al ser estimulada, la membrana bombea calcio al exterior de la célula para producir relajación. Si las fibras musculares esqueléticas dependieran solamente de su membrana superficial para regular el ingreso de calcio a la célula, habría dado el gran diámetro de aquellas, una demora considerable entre la actividad eléctrica de la membrana y la contracción (debido a la lentitud de la difusión del calcio en distancias largas). Esto no representa problemas para el músculo liso, dada la pequeñez de su diámetro.

Clasificación del músculo liso

Cuando se examina la totalidad de propiedades del músculo liso, resulta éste dividido en dos clases generales, a saber, *músculo de unidades simples* y *músculo de unidades múltiples*. Determinado músculo liso presenta generalmente propiedades características de una de estas dos clases. Sin embargo, estas clasificaciones no son absolutas, y algunos músculos lisos pueden tener algunas características comunes a ambas clases. El músculo liso de unidades múltiples tiene propiedades funcionales similares en algunos aspectos a los del músculo esquelético, mientras el músculo liso de unidades simples se parece más, en su actividad funcional, como veremos, al músculo cardíaco.

Músculo liso de unidades múltiples En las arterias más grandes y en algunas áreas de los sistemas intestinal y reproductor se encuentran músculos lisos que presentan un tipo de actividad

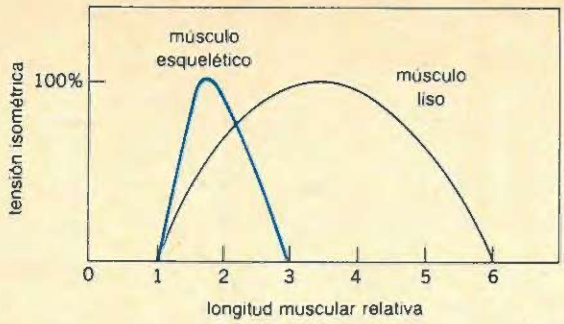


FIGURA 8-35
Variación en la tensión isométrica según la longitud del músculo esquelético y el liso.

de unidades múltiples, y forman los músculos pilomotores que se hallan unidos a los vellos de la piel. Una característica importante de los músculos lisos de unidades múltiples consiste en que su actividad contráctil se inicia por actividad eléctrica en las fibras nerviosas correspondientes al músculo, tal como en el caso del músculo esquelético. La inervación del músculo liso se hace por vía de las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo, y no de los nervios somáticos que inervan el músculo esquelético. Sin embargo, las fibras nerviosas autónomas no forman uniones discretas con la membrana del músculo liso, como lo hacen las neuronas somáticas en el músculo esquelético.

Distribuida a lo largo de las ramas terminales de los nervios autónomos, hay una serie de regiones donde el axón aparece abultado. Estas regiones están colmadas de vesículas adheridas a las membranas, y tales vesículas constituyen presumiblemente la localización de los transmisores químicos. Al estimularse el nervio, dichas vesículas se fusionan con la membrana del nervio y liberan su transmisor en el espacio extracelular. Dado que un solo axón libera su transmisor de varias regiones similares a él contiguas, afecta a numerosas células del músculo liso que ellas rodean. Más aún, el transmisor liberado es capaz de difundirse en cierto número de células vecinas, del músculo liso.

Debido a las distancias relativamente largas que hay entre los terminales nerviosos y la membrana del músculo liso, el período de tiempo que media entre la estimulación nerviosa y la respuesta contráctil es considerablemente más largo en el músculo liso que en el músculo esquelético, donde solamente unos pocos centenares de angstroms separan la terminación nerviosa y la placa motora terminal. Una sola fibra nerviosa autónoma puede, por lo tanto, afecar la actividad de numerosas fibras musculares lisas, aunque ella no forme una unión anatómica con determinada célula.

Parece que la totalidad de la superficie de la membrana del músculo liso contiene sitios receptores que pueden combinarse con los agentes transmisores del nervio; esto contrasta con la localización de los receptores en una región que se halla debajo de la terminación nerviosa, en la placa terminal motora del músculo esquelético. La unión del transmisor con el receptor de la membrana, altera la permeabilidad de la membrana del músculo liso a los iones, lo cual lleva a cambios en el potencial de la membrana, parecidos a los que se observan en las uniones sinápticas entre las fibras nerviosas. Se pueden producir potenciales, tanto excitatorios como inhibitorios, según la naturaleza del transmisor químico liberado. Tal como en las uniones sinápticas, un solo potencial de acción de la fibra nerviosa, produce solamente un pequeño cambio de subumbral en el potencial de la membrana del músculo liso. En el nervio, se requieren múltiples potenciales de acción para despolarizar la membrana del músculo liso hasta el nivel de umbral e iniciar un potencial de acción. El potencial de acción, una vez producido, libera calcio en la célula, y ésta inicia la contracción.

Además de los nervios autónomos, hormonas tales como la epinefrina, que llega a la célula mediante el sistema circulatorio, pueden inducir el músculo liso de unidades múltiples a contraerse. Estas hormonas aparentemente reaccionan con sitios receptores que se encuentran en la superficie de la membrana, produciendo así cambios en el potencial de la membrana mediante mecanismos similares a los producidos por agentes neurotransmisores en las uniones sinápticas.

Músculo liso de unidades simples El músculo liso de unidades simples se parece al músculo cardíaco pues ambos tipos de músculo pueden sufrir contracciones espontáneas y rítmicas en ausencia de estímulo nervioso u hormonal. En los músculos lisos de unidades simples que se han extraído del organismo y no están ya adheridos a los nervios, se presenta actividad espontánea eléctrica y mecánica. Parece pues que esta actividad espontánea es una propiedad inherente a la célula muscular misma. Se desconocen las propiedades moleculares de las células que producen esta actividad espontánea. En estas células, los potenciales de la membrana presentan fluctuaciones espontáneas que son responsables de la iniciación de la actividad mecánica de dichas células. Ejemplos de músculo liso que presenten actividad del tipo de unidades simples son el músculo liso vascular de las arterias y venas pequeñas, el músculo liso intestinal, y el músculo liso uterino.

El término músculo liso de unidades simples se aplica a estas células porque gran número de ellas presenta una actividad eléctrica y mecánica sincronizada, respondiendo así como si fueran una sola unidad. ¿Dónde puede ubicarse la responsabilidad de la coordinación de la actividad simultánea de tantas células separadas? El microscopio electrónico ha revelado que las membranas de las células musculares de unidades simples adyacentes se juntan para formar uniones espaciadas (Capítulo 2). En las regiones de estas uniones espaciosas las membranas de las células adyacentes forman canales pequeños que enlazan directamente los citoplasmas de las células unidas (Figura 8-36). Estas uniones espaciosas suministran una vía de baja resistencia a la conducción de actividad eléctrica de célula a célula. En esta forma, un potencial de acción de una sola célula, es conducido de una célula a otra, a través de las uniones espaciosas y las células así reunidas eléctricamente responden como una sola unidad. Como veremos posteriormente, las células del músculo cardíaco se reúnen también gracias a este tipo de unión.

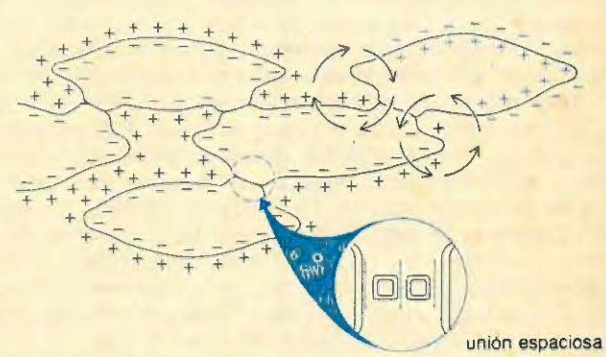


FIGURA 8-36
Los potenciales de acción procedentes de una célula muscular lisa pueden ser conducidos a otras mediante las uniones espaciosas entre células adyacentes.

El fenómeno eléctrico básico de las membranas del músculo liso de unidades simples, parece ser una despolarización espontánea de la membrana, la cual ocurre a intervalos regulares y se denomina *potencial de marcapaso*. Este potencial aparece como una despolarización relativamente lenta del potencial de la membrana, el cual al llegar al potencial de umbral, desencadena un potencial de acción. Después de la repolarización del potencial de acción, la membrana empieza nuevamente a sufrir una despolarización que lleva a un segundo potencial de acción, y así sucesivamente (Figura 8-37). En una población de células de uniones espaciosas, no todas las células presentan potenciales marcapasos espontáneos. Sin embargo, las células que no tienen actividad de marcapasos, descargan potenciales de acción a la misma frecuencia de las células marcapasos ya que el potencial de acción de estas últimas se ha propagado a toda la población celular, gracias a ese tipo de uniones (Figura 8-37). La célula marcapasos les señala pues el ritmo de descarga de potenciales de acción a todas las células de la población.

Además de los potenciales marcapasos, se observan a menudo ondas de despolarización y repolarización, mucho más lentas, sobre las cuales se superponen descargas de potenciales de acción (Figura 8-38). El origen de estas ondas lentas de acción no está todavía aclarado. Ellas pueden reflejar la adición eléctrica de cierto número de células marcapasos interconectadas, que no logran desencadenar potenciales de acción propagados. Cuando la actividad mecánica del músculo se registra simultáneamente con la actividad eléctrica (Figura 8-39), se ve que las contracciones del músculo corresponden a los períodos en los cuales ocurren potenciales de acción en el músculo, pudiendo suceder ondas de contracción y relajación que corresponden a la frecuencia de las ondas lentas. Aún más, la intensidad de la respuesta mecánica aumenta con la frecuencia de los potenciales de acción. Esto equivale a la adición mecánica de la actividad en el músculo esquelético, resultante de múltiples potenciales de acción.

Aunque las respuestas que hemos expuesto hasta aquí resultan de la actividad eléctrica espontánea desarrollada dentro del músculo mismo, dicha actividad puede ser modificada por agentes externos tales como nervios, hormonas, intermediarios metabólicos, distensión mecánica y gran variedad de fármacos. Parece que todos estos agentes actúan sobre la membrana del músculo liso para producir o una despolarización o una hiperpolarización del potencial de la membrana. Si la membrana se despolariza de tal manera que se acerque al umbral, aumenta la frecuencia de los potenciales espontáneos de acción y se incrementa la actividad mecánica muscular resultante. El estiramiento del músculo provoca la despolarización de la membrana, lo cual aumenta la frecuencia de los potenciales de acción, y esto produce una contracción que tiende a oponerse a un estiramiento mayor del músculo. Esto suministra una forma de retroalimentación negativa que tiende a mantener constante la longitud del músculo. Por el contrario, el estiramiento de un músculo liso inervado de unidades múltiples no desencadena por lo general una contracción. Así, esta respuesta al estiramiento es una propiedad del músculo liso de unidades simples, y refleja probablemente la inestabilidad propia de sus membranas. Los agentes que llevan a una hiperpolarización de la membrana, tienden por otra parte, a disminuir la frecuencia de los potenciales espontáneos de acción, inhibiendo así la contracción y ocasionando la relajación del músculo liso.

Como se indicó antes, las propiedades específicas de los músculos lisos presentan gran diversidad en los diferentes tejidos. Una forma de tal diversidad aparece ilustrada en la Figura 8-40 en que se observa la respuesta opuesta del músculo liso vascular e intestinal de unidades simples, a la

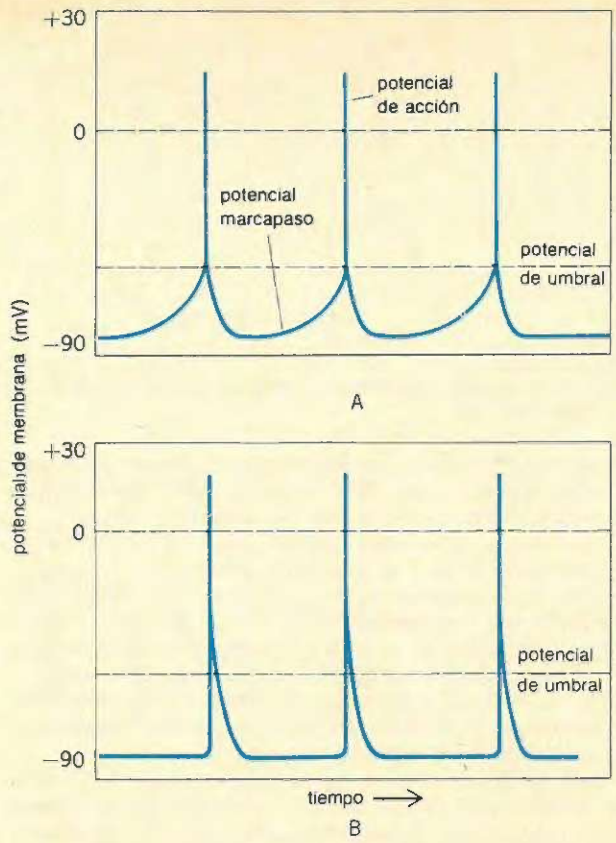


FIGURA 8-37
A Potenciales espontáneos de acción en las células marcapasos. B Potenciales de acción en células que sin ser marcapasos se hallan conectadas a una marcapasos mediante uniones espaciosas.

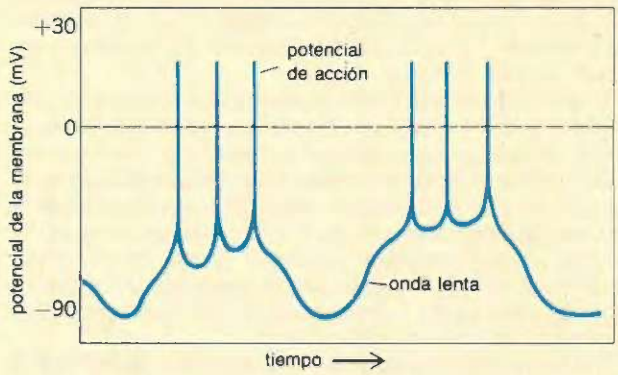


FIGURA 8-38
Oscilaciones de onda lenta en un potencial de membrana que desencadena descargas de potenciales de acción.

estimulación simpática. El mismo neurotransmisor, la norepinefrina, es liberado en la terminación simpática de cada tejido y, sin embargo, el músculo liso vascular llega a despolarizarse y se contrae, mientras el músculo liso intestinal se hiperpolariza y se relaja. ¿Cómo puede producir el mismo agente químico tales efectos opuestos? Se desconoce el mecanismo molecular pero parece claro que las diferentes respuestas no son producidas por los efectos químicos de la norepinefrina directamente. El neurotransmisor actúa simplemente como un disparador en el sitio receptor, para poner en movimiento una serie de cambios de permeabilidad inicialmente incorpo-

rados en la estructura de las membranas celulares de estos tipos diferentes de células. El mecanismo necesario para producir determinado cambio de permeabilidad debe estar ya incorporado en la membrana, y la norepinefrina actúa solamente para liberar tal mecanismo ya incorporado, no para producir el cambio de permeabilidad en sí.

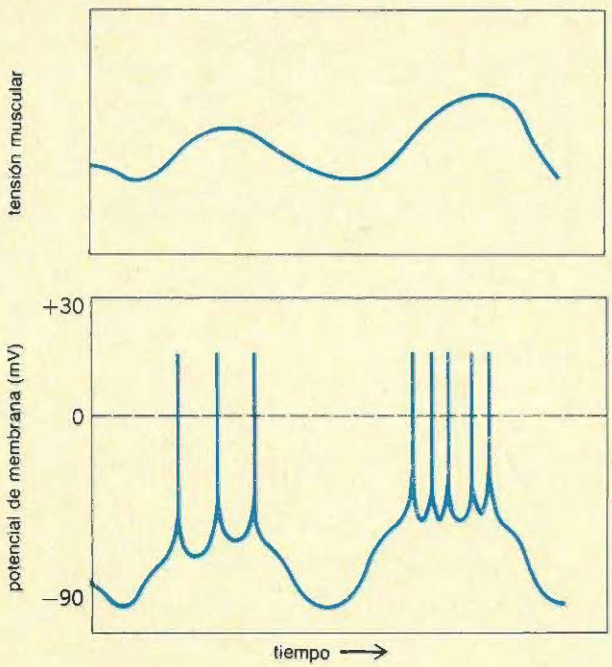


FIGURA 8-39
Actividad mecánica del músculo liso correspondiente a la frecuencia de los cambios de potencial de onda lenta y a la frecuencia de los potenciales de acción generados.

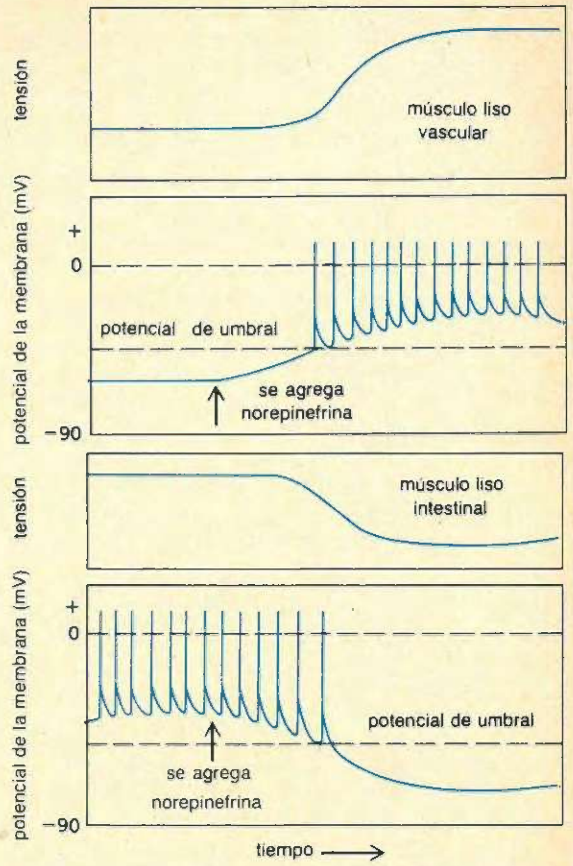


FIGURA 8-40
Respuestas diferentes del músculo liso vascular y el músculo liso intestinal a la norepinefrina liberada de una terminación nerviosa simpática.

Músculo cardíaco

El músculo cardíaco tiene propiedades similares tanto a las del músculo esquelético como a las del músculo liso de unidades simples. Es un músculo estriado que tiene miofibrillas con miofilamentos gruesos y delgados. El tipo de contracción por deslizamiento de filamentos se encuentra en el músculo cardíaco, el cual tiene una relación de longitud-tensión similar a la que presenta el músculo esquelético.

El músculo cardíaco también tiene un retículo sarcoplásmico bien desarrollado. Los potenciales de acción en la membrana del músculo cardíaco llevan a la liberación del calcio parte del retículo sarcoplásmico y, por ende, a la activación del sistema contráctil de actomiosina.

El metabolismo del músculo cardíaco está diseñado para la resistencia, más que para la velocidad o la fuerza. El músculo cardíaco requiere un suministro continuo de oxígeno para poder continuar suministrando ATP a la maquinaria contráctil. Las células cardíacas privadas de oxígeno durante solo 30 seg cesan de contraerse, estableciéndose así una falla cardíaca.

El músculo cardíaco guarda máxima similitud con el músculo liso de unidades simples, en su actividad espontánea y uniones espaciadas. Las propiedades del músculo cardíaco se expondrán en forma más completa cuando vengan al caso al explicar en el próximo capítulo el funcionamiento del sistema cardiovascular.

FUNCIONES COORDINADAS DEL CUERPO

PARTE

3

Diseño general del sistema cardiovascular

SECCION A EL CORAZON

Anatomía

Coordinación de la palpitación cardíaca
Origen de la palpitación cardíaca/Secuencia de la excitación/Período refractario del corazón/El electrocardiograma

Eventos mecánicos del ciclo cardíaco
Diástole tardía/Sístole/Diástole inicial/Presiones de la circulación pulmonar/Sonidos cardíacos

El débito cardíaco
Control del ritmo cardíaco/Control del volumen del latido/*Control intrínseco: relación entre el volumen del latido y el volumen de la diástole final*/*Control extrínseco: los nervios simpáticos*/Resumen del control del débito cardíaco

SECCION B EL SISTEMA VASCULAR

Los principios básicos de presión, flujo y resistencia
Determinantes de la resistencia/*Naturaleza del líquido*/*Geometría del tubo*

Arterias
Presión arterial de la sangre/Medición de la presión arterial

Arteriolas
Controles locales/*Hiperemia activa*/*Hiperemia reactiva*/*Histamina y respuesta a la lesión*/Controles reflejos/*Nervios simpáticos*/*Nervios parasimpáticos*/*Hormonas*

Capilares
Anatomía de la red capilar/Resistencia de los capilares/Velocidad del flujo sanguíneo capilar/Difusión a través de la pared capilar: intercambios de nutrientes y productos finales metabólicos/Flujo sanguíneo a través de la pared capilar: distribución del líquido extracelular

Venas
Determinantes de la presión venosa/Efectos de la constricción venosa en la resistencia al flujo/Las válvulas venosas

Linfáticos
Funciones del sistema linfático/*Retorno del exceso del líquido filtrado*/*Retorno de la proteína a la sangre*/*Funciones específicas del transporte*/*Nódulos linfáticos*/Mecanismo del flujo linfático

SECCION C INTEGRACION DE LA FUNCION CARDIOVASCULAR: REGULACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTEMICA

Presión arterial, débito cardíaco y resistencia arteriolar

Centros cerebrales de control cardiovascular

Receptores y vías aferentes
Barorreceptores arteriales/Otros barorreceptores/Quimiorreceptores/Resumen

SECCION D PATRONES CARDIOVASCULARES DE LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

Hemorragia e hipotensión

La postura erecta

Ejercicio

Hipertensión

Deficiencia cardíaca congestiva

"Ataques cardíacos" y arteriosclerosis

9

La circulación

Debe existir en los animales superiores un sistema de acarreo de materiales, de unas células a otras, dada la organización de éstas en tejidos y órganos que realizan funciones especializadas. Esta función la desempeña la circulación, la cual comprende la sangre y el aparato que la moviliza, el *sistema cardiovascular*.

Por causa de dicha función de transporte, la sangre participa en forma directa o indirecta posiblemente en todas las funciones del organismo. Cuando fuere del caso, describiremos en capítulos posteriores tales funciones discretas de la sangre. Presentamos por lo tanto aquí, solamente el resumen de la composición sanguínea que la descripción del sistema cardiovascular requiere.

La sangre se compone de células especializadas y de un líquido en que éstas se hallan suspendidas, el *plasma*. Las células son los *glóbulos rojos*, o *eritrocitos*, los *glóbulos blancos* y las *plaquetas*. Por lo común, el movimiento constante de la sangre mantiene las células suficientemente dispersas a través del plasma, pero si se deja reposar una muestra de sangre (sin permitir que se coagule), las células se van lentamente hacia el fondo. Dicho proceso puede acelerarse mediante la centrifugación. De esta manera puede determinarse el *hematocrito* o porcentaje de células contenidas en el volumen sanguíneo total. El hematocrito normal es aproximadamente del 45 por ciento. El volumen sanguíneo total de un hombre promedio constituye más o menos el 8 por ciento de

su peso corporal total. Según esto, para un hombre de 70 kg,

Peso sanguíneo total = 0,08 × 70 kg = 5,6 kg

Un kilogramo de sangre es aproximadamente 1 litro; por lo tanto,

Volumen sanguíneo total = 5,6 litros

El hematocrito es el 45 por ciento; por lo tanto,

Volumen celular total[1] = 2,5 litros
Volumen plasmático = 5,6 − 2,5 litros = 3,1 litros

El plasma es un líquido extremadamente complejo. Consta de gran cantidad de sustancias orgánicas e inorgánicas disueltas en agua. Los solutos más abundantes en cuanto a peso son las proteínas, las cuales constituyen en conjunto aproximadamente el 7 por ciento del peso plasmático total. Las *proteínas del plasma* varían notablemente en su estructura y funciones, pero se las puede clasificar de acuerdo a ciertas reacciones físicas y químicas, en dos grandes grupos, las *albúminas* y las *globulinas*. Las albúminas son de tres a cuatro veces más abundantes que las globulinas, y su peso molecular es normalmente inferior. En general, las proteínas del plasma son sintetizadas por el hígado; la principal entre las numerosas excepciones, es la del grupo de las *globulinas gama*, las cuales se forman en los nódulos linfáticos y otros tejidos linfoides (Capítulo 15). Las proteínas del plasma desempeñan una gran cantidad de funciones que se expondrán en los respectivos capítulos, pero debe destacarse que normalmente las células *no* las toman para utilizarlas como combustible metabólico. Se las debe considerar, según esto, en forma completamente distinta del enfoque adoptado para la mayoría del resto de elementos orgánicos del plasma, tales como la glucosa, los cuales para transportarse utilizan el plasma como vehículo, pero tienen sus funciones en las células. Las proteínas plasmáticas tienen sus funciones en el plasma mismo, o en ciertas circunstancias, en el líquido intersticial.

Además de los solutos orgánicos-proteínas, nutrientes y productos finales metabólicos-el plasma contiene gran variedad de electrólitos minerales, cuyas concentraciones aparecen en la Tabla 9-1, juntamente con la de las proteínas. El valor de las proteínas en milimoles por litro puede parecer desconcertante, dada la afirmación anterior de que las proteínas constituyen el soluto plasmático más abundante con respecto al *peso*. Recuérdese, sin embargo, que la molaridad es una medida, no del peso, sino del *número* de moléculas o iones por volumen unitario. Las moléculas proteicas son tan grandes en comparación con los iones sodio que un número muy reducido de ellas sobrepasa en gran medida un número mucho mayor de iones sodio. La osmolaridad (y por lo tanto, la concentración acuosa) de una solución depende del *número*, no del peso, de las partículas de soluto que haya presentes. El sodio, como elemento separado es según esto, el principal factor determinante de la osmolaridad plasmática total.

TABLA 9-1
Concentraciones plasmáticas de electrólitos y proteínas

Elemento	Gramos por litro	Milimoles por litro
Sodio, Na^+	3,39	144
Cloruro, CL^-	3,55	100
Bicarbonato, HCO_3^-	1,50	25
Potasio, K^+	0,17	4,4
Calcio, Ca^{2+}	0,10	2,5
Fosfato, HPO_4^{2-} o $H_2PO_4^-$	0,10	1,0
Magnesio, Mg^{2+}	0,04	1,5
Proteína	70	2,5

Diseño general del sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular (Figura 9-1) comprende un conjunto de tubos, los *vasos sanguíneos*, a través de los cuales fluye la sangre, y una bomba, el *corazón*, que produce dicho flujo. La fisiología, como ciencia experimental, empezó en 1628, cuando William Harvey demostró que todo el sistema constituía un círculo en que la sangre, bombeada a través de un conjunto de vasos, regresaba al corazón a través de otro conjunto. En el hombre, como en todos los mamíferos, hay realmente dos circuitos que se originan y terminan en el corazón, el cual se divide longitudinalmente en dos mitades funcionales. Por un circuito (*circulación pulmonar*), la sangre es bombeada de la mitad derecha del corazón a través de los pulmones, y luego nuevamente hacia la mitad izquierda del corazón. Por el segundo circuito (*circulación sistémica*), es bombeada de la mitad izquierda del corazón a través de todos los tejidos del cuerpo, a excepción naturalmente de los pulmones, y de ahí nuevamente a la mitad derecha del corazón. En ambos circuitos, los vasos por los cuales sale la sangre del corazón se denominan *arterias*, y los vasos que llevan la sangre de los pulmones y los tejidos nuevamente al corazón se denominan *venas*. En el circuito sistémico, la sangre sale de la mitad izquierda del corazón a través de una sola gran arteria, la *aorta*. Las arterias que se ramifican de ésta condu-

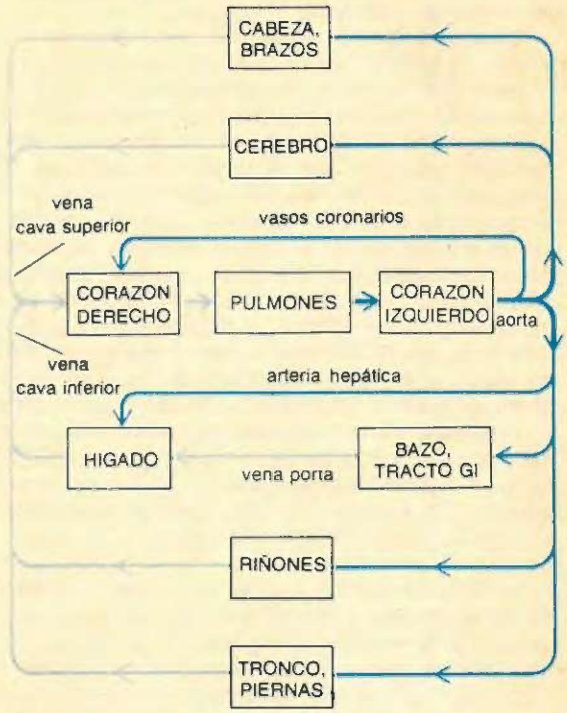


FIGURA 9-1
Representación diagramática del sistema cardiovascular de un ser humano adulto. Los trazos más oscuros indican sangre de un alto contenido de oxígeno.

[1] Dado que la gran mayoría de todas las células sanguíneas son eritrocitos, el volumen celular total es aproximadamente igual al de éstos.

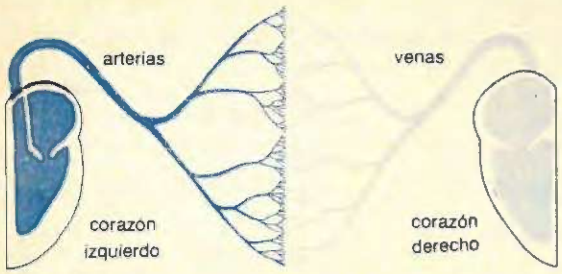


FIGURA 9-2
Circulación sistémica representada en forma de dos árboles conectados por capilares. Tal como lo indica el cambio de color, el oxígeno sale de la sangre a lo largo de su trayectoria por los capilares. (*Adaptado de Rushmer*.)

cen la sangre a los diversos órganos y tejidos. Estas arterias se dividen de manera muy característica en ramificaciones cada vez más pequeñas, gran parte de lo cual ocurre dentro del órgano o tejido específico que recibe el suministro. Las ramificaciones más pequeñas, denominadas *arteriolas*, difieren estructural y funcionalmente de las arterias. Finalmente, las arteriolas se ramifican en gran número de vasos muy pequeños y delgados, denominados *capilares*. Estos se unen para formar vasos mayores (*vénulas*), los cuales a su vez se juntan para formar vasos superiores y menos numerosos, llamados *venas*. Las venas procedentes de los diferentes órganos y tejidos se unen para formar dos grandes venas, la *vena cava inferior* (procedente de la parte inferior del cuerpo) y la *vena cava superior* (procedente de la mitad superior del cuerpo). Por estas dos venas es devuelta la sangre a la mitad derecha del corazón. El circuito sistémico total puede considerarse por lo tanto, como dos árboles, el uno arterial y el otro venoso, los cuales tienen el mismo origen (el corazón) y están conectados por ramalillos (capilares) que unen las ramas más pequeñas de cada árbol (Figura 9-2).

La circulación pulmonar está compuesta de un circuito similar. La sangre sale de la mitad derecha del corazón por una sola arteria grande, la *arteria pulmonar*; ésta se divide en dos, y cada una de ellas provee a un pulmón. Dentro de los pulmones las arterias continúan ramificándose, formando finalmente arteriolas que se dividen en capilares. Estos se unen para formar vénulas, las cuales a su vez se juntan para formar venas cada vez mayores. La sangre sale de los pulmones a través de las principales de éstas, las *venas pulmonares*, las cuales desembocan en la mitad izquierda del corazón. La sangre que fluye a través de las venas sistémicas, mitad derecha del corazón, y arterias pulmonares, tiene un bajo contenido de oxígeno. Al correr esta sangre a través de los capilares pulmonares, toma grandes cantidades de oxígeno; por lo tanto, la sangre de las venas pulmonares, corazón izquierdo, y arterias sistémicas tiene un alto contenido de oxígeno. Al fluir esta sangre a través de los capilares de los tejidos y órganos de todo el cuerpo, gran parte de tal oxígeno abandona la sangre y se origina así el contenido bajo de oxígeno de la sangre venosa sistémica.

En una persona normal, la sangre puede pasar de las venas sistémicas a las arterias sistémicas tan sólo después de ser bombeada a través del circuito pulmonar, el cual oxigena toda la sangre que regresa de los tejidos del cuerpo antes de ser nuevamente bombeada hacia ellos. Normalmente son iguales los volúmenes totales de sangre bombeada a través de los circuitos pulmonar y sistémico durante determinado período de tiempo. En otros términos, el corazón derecho bombea la misma cantidad de sangre que el corazón izquierdo. Sólo en condiciones poco comunes, como la del mal funcionamiento de una de las mitades del corazón, difieren entre sí estos volúmenes y, en tal caso, sólo transitoriamente.

Debe quedar claro que toda la sangre bombeada por el corazón derecho fluye a través de los pulmones; por el contrario, tan sólo una parte de la que sale del ventrículo izquierdo fluye a través de los diversos órganos o tejidos. En otros términos, la circulación sistémica comprende numerosas vías diferentes "en paralelo". Todas ellas se originan como grandes arterias derivadas de la aorta. La única desviación significativa de este modelo es la del suministro sanguíneo al hígado, gran parte del cual no es sangre arterial sino venosa que acaba de salir del bazo y tracto gastrointestinal.

El aspecto dominante del sistema cardiovascular lo constituye el bombeo de la sangre por parte del corazón. En situación de reposo, tratándose de una persona normal, la cantidad de sangre bombeada simultáneamente por cada mitad del corazón es aproximadamente de 5 litros/min. Durante el trabajo o ejercicio intensos, el volumen puede incrementarse hasta cinco veces, llegando así a un nivel de 25 litros/min. Expondremos primero los mecanismos básicos por medio de los cuales el corazón bombea la sangre, luego las funciones del sistema vascular, y finalmente los mecanismos mediante los cuales se controla la totalidad del sistema, según las demandas de todo el organismo. A pesar de la posición destacada del corazón, los vasos sanguíneos desempeñan papeles decisivos en la circulación de la sangre. Estos vasos no son tan sólo tubería inerte. Cada tipo tiene una estructura y función altamente características. Los mecanismos cardiovasculares tendrán significación para el lector tan sólo cuando éste comprenda la forma en que contribuyen a la función general de llevar a los tejidos un flujo sanguíneo adecuado.

SECCION A
EL CORAZON

Anatomía

El corazón es un órgano muscular ubicado en la cavidad del pecho (*torácica*) y cubierto por un saco fibroso, el *pericardio*. Sus paredes están compuestas primordialmente de músculo (*miocardio*), cuya estructura difiere de la del músculo esquelético y de la del liso. La superficie interna del miocardio, esto es, la que se halla en contacto con la sangre que hay dentro de las cámaras cardíacas, está tapizada por un estrato delgado de células (endotelio).

El corazón humano está dividido longitudinalmente en dos mitades, derecha e izquierda (Figura 9-3), cada una de las cuales consta de dos cámaras, una *aurícula* y un *ventrículo*. Las cavidades de la aurícula y el ventrículo de cada lado se comunican entre sí, pero las cámaras del lado derecho no se comunican directamente con las del izquierdo. Hay pues una separación entre las aurículas derecha e izquierda, y entre los ventrículos derecho e izquierdo.

La manera tal vez más sencilla de describir la arquitectura del corazón consiste en empezar por su esqueleto fibroso, el cual comprende cuatro anillos de tejido conjuntivo denso, unidos entre sí (Figura 9-4). A la parte superior de dichos anillos están adheridas las masas musculares de las aurículas, arteria pulmonar y aorta. A la parte inferior están adheridas las masas musculares de los ventrículos. Los anillos de tejido conjuntivo forman las aberturas que hay entre las aurículas y los ventrículos, y entre las grandes arterias y los ventrículos. En dichos anillos están enclavados cuatro conjuntos de válvulas (Figuras 9-4 y 9-5).

Entre las cavidades de la aurícula y el ventrículo de cada mitad del corazón se hallan las *válvulas auriculoventriculares*

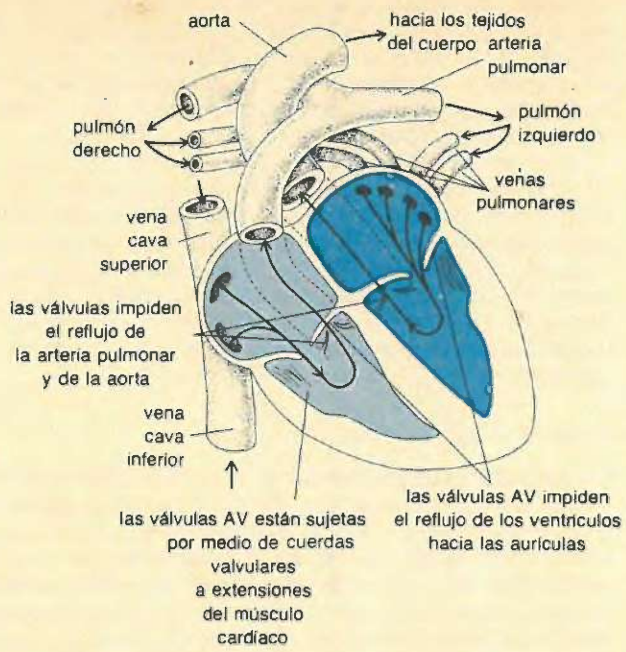


FIGURA 9-3
Corte diagramático del corazón. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo. La arteria pulmonar intracardíaca y la aorta no aparecen en la gráfica; su posición está indicada por las líneas intermitentes. *(Adaptado de McNaught y Callender.)*

(*válvulas AV*) que le permiten a la sangre pasar de la aurícula al ventrículo, pero no viceversa. Las válvulas AV derecha e izquierda se denominan válvulas *tricúspide* y *mitral*, respectivamente. Cuando la sangre se está desplazando de la aurícula al ventrículo, las válvulas se encuentran abiertas hacia la pared ventricular, pero cuando se contraen los ventrículos, las válvulas se juntan por la presión creciente de la sangre ventricular, y se cierra la abertura auriculoventricular. La sangre resulta por lo tanto forzada a entrar a la arteria pulmonar (que parte del ventrículo derecho) y a la aorta (que parte del ventrículo izquierdo), en lugar de volverse hacia las aurículas. Para evitar que la presión fuerce las válvulas hacia la cavidad superior de las aurículas hay unos ramales fibrosos que las sujetan a las proyecciones musculares de las paredes ventriculares. Tales proyecciones musculares *ni* abren *ni* cierran las válvulas: actúan tan sólo para limitar los movimientos de las válvulas e impedir su eversión.

Las aberturas de los ventrículos hacia el interior de la arteria pulmonar y la aorta están controladas también por válvulas que permiten el flujo sanguíneo hacia el interior de estas arterias, pero se cierran inmediatamente para impedir el reflujo de la sangre en dirección opuesta. En las entradas de las venas cavas y pulmonares a las aurículas derecha e izquierda, respectivamente, no hay verdaderas válvulas.

Podemos ahora enumerar las estructuras a través de las cuales fluye la sangre al pasar de las venas sistémicas a las arterias sistémicas: venas cavas superior e inferior, aurícula derecha, ventrículo derecho, arterias pulmonares, arteriolas, capilares, vénulas, venas, aurícula izquierda, ventrículo izquierdo, aorta. La fuerza impulsora de este flujo sanguíneo, como veremos, proviene únicamente de la contracción activa del músculo cardíaco. Las válvulas no juegan papel alguno en la iniciación del flujo, y simplemente impiden que la sangre corra en sentido contrario.

Las células que constituyen las paredes del corazón no intercambian nutrientes y productos finales metabólicos con la sangre que hay dentro de las cámaras cardíacas. El corazón, como todos los demás órganos, recibe su suministro sanguíneo por las ramas arteriales (*arterias coronarias*) que nacen en la aorta.

Las paredes de las aurículas y ventrículos están compuestas de estratos de músculo cardíaco de gran cohesión que rodean las cámaras colmadas de sangre. Así pues, al contraerse, las paredes de una cámara se ajustan en la forma en que se cierra el puño para exprimir algo, ejerciendo así presión sobre la sangre que encierran. Las células musculares cardíacas combinan algunas de las propiedades del músculo

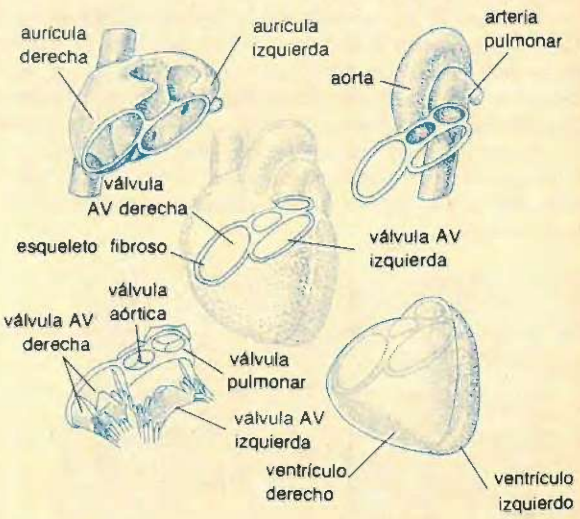


FIGURA 9-4
Componentes anatómicos del corazón. Cuatro anillos de tejido conjuntivo componen el esqueleto fibroso del corazón. Adheridos a ellos se encuentran las válvulas, los troncos de las arterias aorta y pulmonares, y las masas musculares de las cámaras cardíacas. *(Adaptado de Rushmer.)*

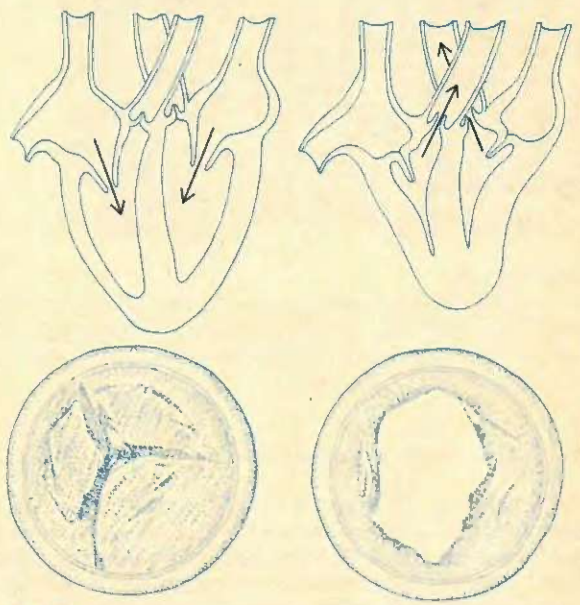


FIGURA 9-5
(Arriba) Posición de las válvulas cardíacas y dirección de los flujos sanguíneos durante la relajación ventricular (*izquierda*) y contracción ventricular (*derecha*). *(Abajo)* Válvula aórtica cerrada (*izquierda*) y abierta (*derecha*). *(Adaptado de Carlson, Johnson y Cavert.)*

liso y del esquelético. La célula individual es estriada (Figura 9-6), y contiene tanto los filamentos gruesos de miosina como los delgados de actina, descritos en relación con el músculo esquelético. Las células cardíacas son considerablemente más cortas que las largas fibras esqueléticas cilíndricas, y tienen varias ramificaciones. Los procesos de las células adyacentes se unen por los extremos, en estructuras denominadas discos intercalados, dentro de los cuales están los puntos de fusión de las membranas, esto es, las "uniones herméticas" que permiten a los potenciales de acción transmitirse de una célula cardíaca a otra, en forma similar a lo que ocurre en el músculo liso.

Además del tipo común de músculo cardíaco que se observa en la Figura 9-6, ciertas áreas del corazón contienen fibras musculares especializadas que tienen una apariencia diferente, y son esenciales para la excitación normal del corazón. Constituyen una red conocida como *sistema conductor* del corazón, y están asimismo en contacto con las fibras del músculo cardíaco ordinario para formar uniones espaciosas que permiten el paso de los potenciales de acción de una célula a otra.

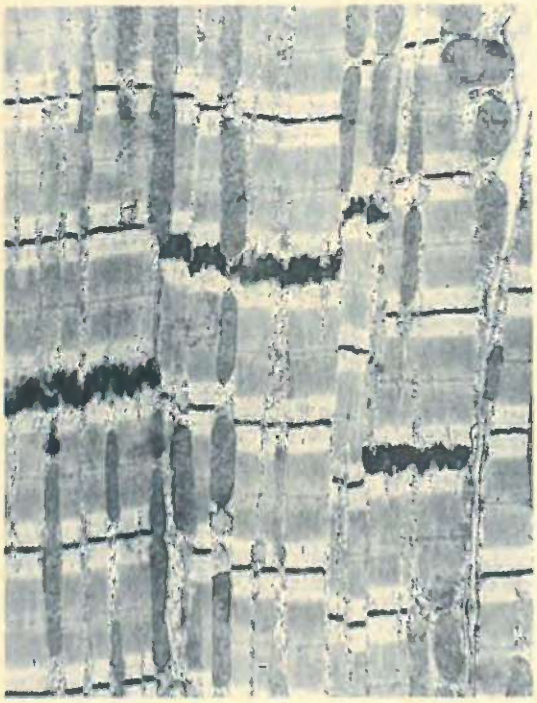


FIGURA 9-6
Micrografía electrónica del músculo cardíaco. Obsérvese las estriaciones similares a las del músculo esquelético. Las bandas oscuras indican las áreas denominadas discos intercalados. (*Cortesía de D.W. Fawcett.*)

Coordinación de la palpitación cardíaca

La contracción del músculo cardíaco, como la de todos los demás tipos, se desencadena por la despolarización de la membrana muscular. Al tratar de los mecanismos mediante los cuales se inicia la excitación de la membrana y se expande dentro del corazón, cabe preguntarse qué sucedería si la totalidad de las numerosas fibras musculares del corazón se contrajeran de manera aleatoria. Una consecuencia sería la falta de coordinación entre el bombeo de cada aurícula y ventrículo correspondientes, pero esto quedaría opacado por la falla más grave de la coordinación muscular dentro de los ventrículos. La sangre quedaría simplemente sujeta a un vaivén dentro de las cavidades ventriculares, en lugar de ser proyectada al interior de la aorta y arterias pulmonares. En otros términos, las masas musculares complejas que forman las bombas ventriculares deben contraerse en forma más o menos simultánea para lograr un bombeo eficiente.

Dos factores ya mencionados hacen posible tal coordinación: (*1*) las uniones herméticas permiten la expansión de un potencial de acción, de una fibra a la siguiente, de tal manera que la excitación de una fibra muscular se extiende por todo el corazón; (2) el sistema conductor especializado que hay dentro del corazón, facilita la expansión rápida y coordinada de la excitación. ¿Dónde y en qué forma surge inicialmente el potencial de acción, y cuáles son la vía y la secuencia de la excitación?

Origen de la actividad cardíaca

Las células musculares cardíacas son, como ciertas formas de músculo liso, autorrítmicas, esto es, capaces de autoexcitación espontánea y rítmica. Cuando se las separa y coloca en una solución salina, las células individuales de un corazón embrionario de salamandra se ven latir espontáneamente, aunque a ritmos diferentes. La Figura 9-7 presenta los registros de los potenciales de membrana de dos de tales células, cuyo rasgo más importante es el de la despolarización gradual que hace que el potencial de membrana llegue al umbral, punto en el cual ocurre un potencial de acción. Después del potencial de acción, el potencial de la membrana regresa al valor inicial de reposo, y empieza la despolarización gradual. Debe ser ya evidente que el declive de esta despolarización, esto es, el ritmo de cambio del potencial de la membrana por unidad de tiempo, determina la rapidez con que se alcanza el umbral y se provoca el siguiente potencial de acción. Según esto, la célula *A* tiene un ritmo de desencadenamiento más rápido que el de la célula *B*. Esta capacidad de despolarización autónoma hacia el nivel de umbral hace posible la autoexcitación rítmica de las células musculares. Se debe a la permeabilidad decreciente de la membrana al potasio, pero permanece oscura la forma en que este cambio se produce "de manera espontánea".

En el curso del experimento mencionado de la salamandra, muchas células individuales forman uniones espaciosas. Cuando se forma tal unión espaciosa entre dos células que antes se contraían en forma autónoma a ritmos diferentes, ambas células se contraen a un ritmo más rápido (Figura 9-7). En otros términos, la célula más rápida establece el ritmo, obligando a la célula inicialmente más lenta a contraerse al ritmo mayor. El mecanismo es de neto avance: el potencial de acción generado por la célula más rápida causa, a través de la unión espaciosa, la despolarización de la segunda membrana de la célula hasta el nivel de umbral, punto en el cual ocurre un potencial de acción en esta segunda célula. Surge la generalización importante de que por razón de las uniones espaciosas entre las células musculares cardíacas, todas las células se excitan al mismo ritmo establecido por la célula de ritmo autónomo más rápido.

Exactamente la misma explicación vale para la producción de la palpitación cardíaca en el corazón intacto; varias áreas del corazón adulto de los mamíferos demuestran estas mismas características de autorritmicidad y acompasamiento, y es la de ritmo inherente más rápido una masa pequeña de células especializadas del miocardio, empotradas en la pared de la aurícula derecha, cerca de la entrada de la vena cava superior (Figura 9-8). Se denomina *nódulo sinoauricular* (SA) y es el marcapasos normal de todo el corazón. La Figura 9-9 es un registro intracelular de una célula del nódulo SA; obsérvese la lenta despolarización hacia el nivel

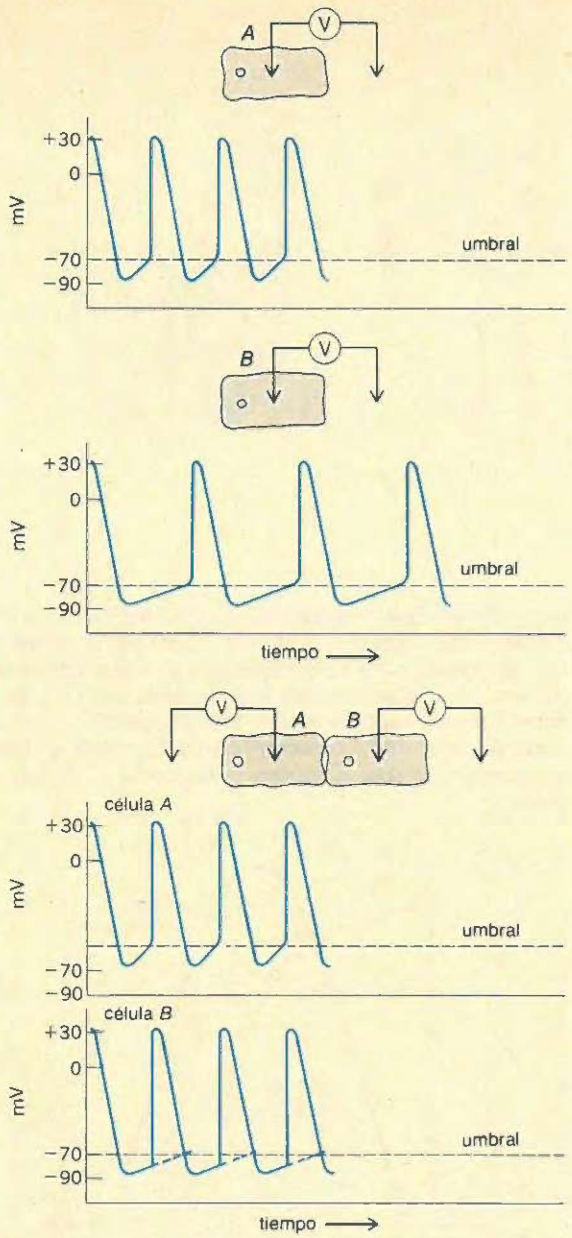


FIGURA 9-7
Registros de potenciales que cruzan la membrana, tomados de células del músculo cardíaco, criadas en un cultivo de tejidos. Las líneas intermitentes del registro de la célula *B*, en la parte baja, indican el curso que habría seguido la despolarización si no hubieran sido alcanzadas las células.

de umbral que inicia el potencial de acción. Compárese este potencial de acción con el de las células auriculares no-autorrítmicas y no-especializadas, las cuales no presentan el potencial del marcapasos. En circunstancias poco comunes, si algún área del corazón llega a ser más excitable y desarrolla un ritmo espontáneo más rápido que el del nódulo SA, empieza la nueva área a determinarle el ritmo a todo el corazón.

Secuencia de la excitación

Las células del nódulo SA hacen contacto con las fibras auriculares circundantes del miocardio (Figuras 9-8 y 9-10). Del nódulo SA, la onda de excitación se extiende a través de la

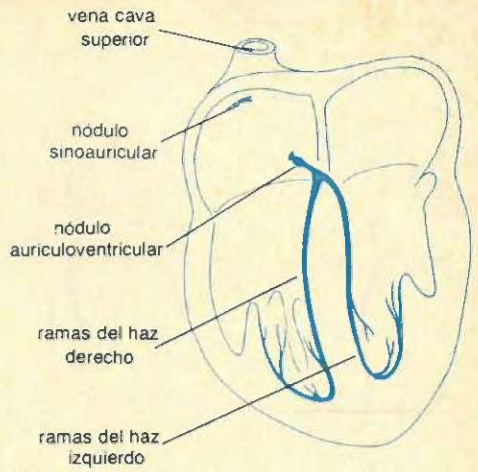


FIGURA 9-8
Sistema de conducción del corazón. No aparecen en la figura los haces de conducción interauricular ni los de los nódulos SA - AV. (*Adaptado de Rushmer.*)

aurícula derecha, a lo largo de las células auriculares ordinarias del miocardio, pasando de célula a célula a través de las uniones espaciosas. Hay asimismo un haz especializado de fibras que conduce el impulso directamente desde el nódulo SA hasta la aurícula izquierda, asegurando así la contracción virtualmente simultánea de ambas aurículas. ¿Cómo se extiende la excitación a los ventículos? En la base de la aurícula derecha, muy cerca de la pared que hay entre los ventrículos (*tabique interventricular*), la onda de excitación encuentra una segunda masa pequeña de células especializadas, el *nódulo auriculoventricular* (AV). Este nódulo y el haz de fibras que salen de él constituyen el único vínculo del miocardio

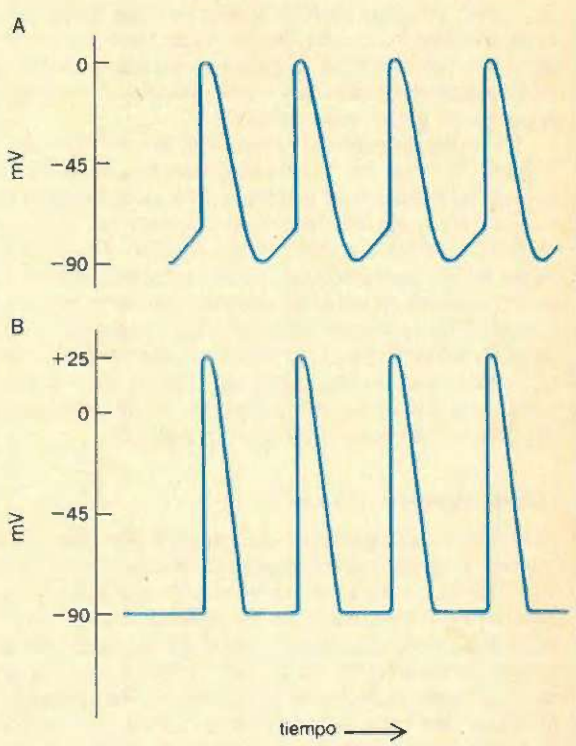


FIGURA 9-9
Registros del potencial que cruza la membrana desde A célula del nódulo SA y desde B fibra muscular aurícular.

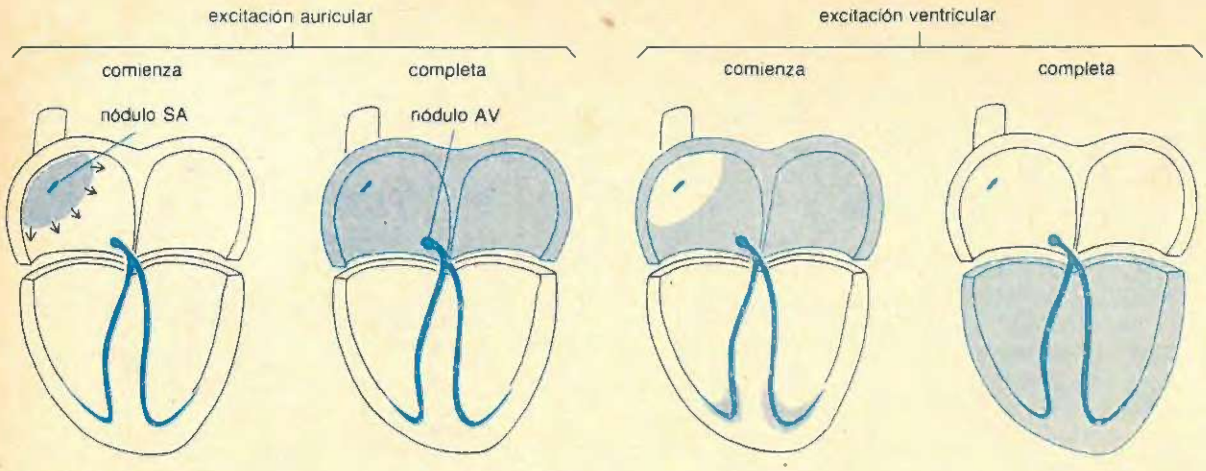


FIGURA 9-10
Secuencia de la excitación cardíaca. La excitación auricular se halla completa antes de comenzar la excitación ventricular, debido al retardo ocurrido a nivel del nódulo AV. (*Adaptado de Rushmer.*)

entre las aurículas y los ventrículos, y todas las demás áreas están separadas por tejido conjuntivo no-conductor. Este patrón anatómico asegura que la excitación pase de las aurículas a los ventrículos tan sólo a través del nódulo AV, pero asimismo significa que el mal funcionamiento del nódulo AV puede disociar completamente la contracción auricular y la ventricular. El nódulo AV manifiesta una característica particularmente importante: la propagación de los potenciales de acción a través del nódulo tiene un retardo de 0,1 seg aproximadamente que les permite a las aurículas contraerse y vaciar sus contenidos en el ventrículo, antes de la contracción ventricular. La onda de excitación atraviesa entre los nódulos SA y AV, en gran parte a lo largo de las fibras auriculares ordinarias del miocardio. Puede haber también, sin embargo, alguna contribución por parte de varios haces de fibras más o menos especializadas que hacen la conducción directamente a través de estos dos nódulos.

Después de salir del nódulo AV, el impulso viaja rápidamente a lo largo de fibras especializadas del miocardio, las cuales descienden por el tabique interventricular en forma de haces que luego se dispersan a través de gran parte del miocardio ventricular derecho e izquierdo. Finalmente, estas fibras hacen contacto con fibras no-especializadas del miocardio, a través de las cuales se esparce el impulso de célula a célula, en el resto del miocardio. La conducción rápida a lo largo de estas fibras y la distribución altamente difusa causan la despolarización de todas las células de los ventrículos derecho e izquierdo, en forma más o menos simultánea, y aseguran una sola contracción coordinada.

Período refractario del corazón

El bombeo de la sangre requiere períodos alternos de contracción y relajación. Imagínese el resultado de una contracción tetánica prolongada del músculo cardíaco, como la descrita con relación al músculo esquelético. Obviamente cesaría el bombeo y se seguiría la muerte. En realidad tales contracciones nunca ocurren en el corazón por razón del largo *período refractario* del músculo cardíaco. Recuérdese que en cualquier membrana excitable un potencial de acción va acompañado de un período durante el cual la membrana es completamente insensible a un estímulo, no importa cuál sea su intensidad. Después de este período refractario absoluto viene un segundo período durante el cual la membrana puede ser despolarizada nuevamente pero tan sólo por un estímulo más intenso. En el músculo esquelético, los períodos refractarios absolutos son muy cortos (1 a 2 mseg), en comparación con la duración de la contracción, y antes de terminar la primera, puede provocarse una segunda contracción. Por el contrario, el período refractario absoluto del músculo cardíaco dura casi tanto como la contracción (250 mseg), y el músculo no puede excitarse a tiempo para producir adición (Figura 9-11).

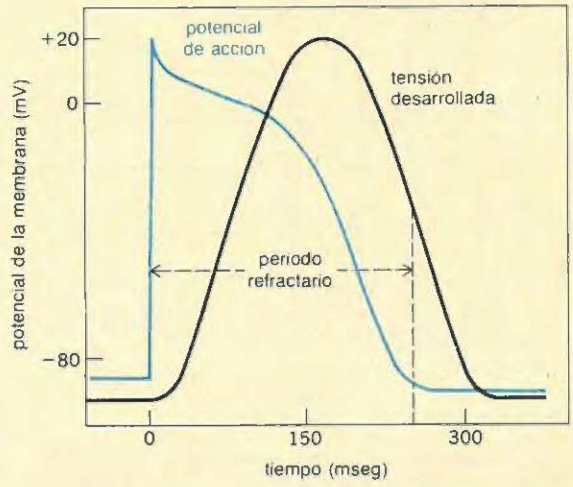


FIGURA 9-11
Relación entre los cambios del potencial de la membrana y la contracción de una sola célula muscular cardíaca. El período refractario dura casi tanto como la contracción.

Una situación común, explicable por razón del período refractario, aparece en la Figura 9-12. En muchas personas, unas cuantas tazas de café causan aumento en la excitabilidad de ciertas áreas de las aurículas o ventrículos, debido a la acción de la cafeína. Cuando una de tales áreas (*focos ectópicos*) descarga inmediatamente después de realizarse una contracción normal, pero antes del siguiente impulso nodal SA, una onda prematura de excitación causa una contracción. Como resultado, el siguiente impulso nodal SA normal ocurre durante el período refractario de la pulsación prematura, y no se propaga, dado que las células del miocardio no se hallan en estado de excitabilidad (el nódulo SA descarga todavía

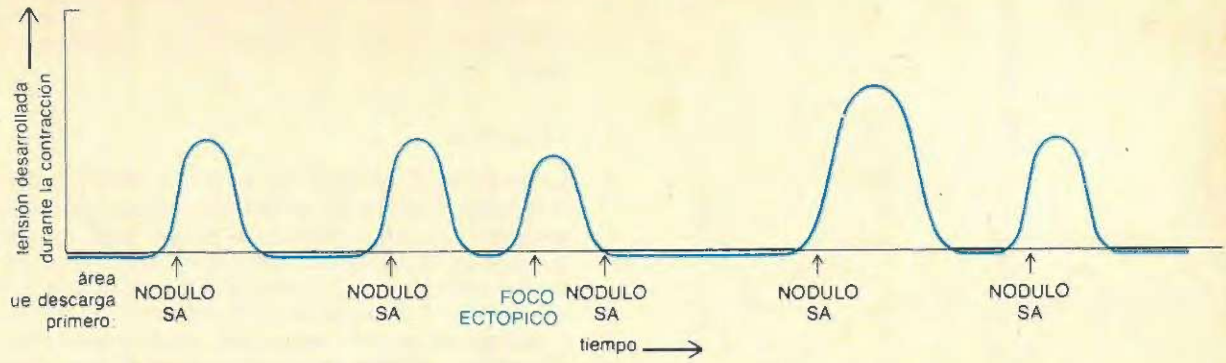


FIGURA 9-12

Efecto que produce una descarga ectópica en la contracción ventricular. La flecha indica los tiempos de descarga del nódulo SA o del foco ectópico. El latido prematuro inducido por la descarga ectópica hace refractario el músculo ventricular en el momento del siguiente impulso del nódulo S.A. La falla de este impulso en la inducción de una contracción origina un período más largo que el normal, antes de producirse el latido siguiente.

porque tiene un período refractario más corto). El segundo impulso nodal SA posterior a la contracción prematura se propaga normalmente. El resultado neto es un retardo inusitadamente largo entre las pulsaciones. La contracción que sigue al retardo es de intensidad poco común, y la persona es consciente de sus pulsaciones cardíacas. Más todavía, si el área hiperexcitada continuara descargando a un ritmo superior al del nódulo SA, podría ella asumir el papel de marcapasos y poner el corazón a marchar a ritmos hasta de 200 y 300 pulsaciones por minuto, frente a una tasa normal de 70.

Muchos ejemplos similares son importantes desde el punto de vista clínico, y ayudan a clarificar el proceso fisiológico normal. Por ejemplo, la enfermedad lesiona comúnmente el tejido cardíaco humano y dificulta la conducción normal a través del nódulo AV. Frecuentemente tan sólo una parte de los impulsos auriculares se transmite a los ventrículos, y así, las aurículas pueden tener un ritmo de 80 pulsaciones por minuto, y los ventrículos tan sólo de 60. Si hay un bloqueo completo en el nódulo AV, ninguno de los impulsos auriculares logra pasar, pero una parte del ventrículo, que está exactamente debajo del nódulo AV, empieza por lo general a dar inicio a una excitación a su propio ritmo espontáneo. Este ritmo es en realidad lento, pues sus pulsaciones oscilan comúnmente entre 25 y 40 por minuto, y se halla completamente fuera de sincronía con las contracciones auriculares, las cuales continúan al ritmo normal superior. En tales condiciones, las aurículas son en cuanto bombas, totalmente ineficaces puesto que se contraen por lo común contra las válvulas AV cerradas, pero el bombeo auricular, como veremos, es comparativamente de poca importancia para el funcionamiento cardíaco (excepto durante un ejercicio de relativo esfuerzo). Algunos pacientes tienen episodios recurrentes pasajeros de bloqueo AV completo, marcados por períodos de desvanecimiento (debidos a la disminución del flujo sanguíneo cerebral). Tales períodos se presentan porque los ventrículos no empiezan inmediatamente a generar sus propios impulsos, y el bombeo cardíaco cesa temporalmente.

El bloqueo AV parcial no necesariamente es causado por enfermedad, y frecuentemente puede representar una adaptación normal encaminada a salvar la vida. Imagínese un paciente que tiene un área ectópica, y cuyas aurículas tienen 300 pulsaciones por minuto. Los ritmos ventriculares de tal nivel son de muy poca eficiencia, dado el tiempo inadecuado para llenarse. Afortunadamente el largo período refractario del nódulo AV puede impedir el paso de una parte significativa de los impulsos, y los ventrículos laten a un ritmo más lento.

Otro grupo de anormalidades está aparentemente caracterizado por una ruta de conducción prolongada o poco común, de tal manera que el impulso encuentra constantemente un área que ya no es refractaria, y se mantiene viajando alrededor del corazón en un movimiento denominado "circular". Esto puede conducir a contracciones continuas, completamente desorganizadas (*fibrilación*), que pueden causar la muerte si ocurren en los ventrículos. La fibrilación ventricular es ciertamente la causa inmediata de la muerte por electrocución.

El electrocardiograma

El *electrocardiograma* (ECG)[1] es primordialmente un instrumento para evaluar los eventos eléctricos que ocurren dentro del corazón. Los potenciales de acción del músculo cardíaco pueden considerarse como pilas eléctricas que hacen fluir la corriente a través de los líquidos del organismo. Estas corrientes producen diferencias de voltaje en la superficie del cuerpo, las cuales pueden detectarse mediante la aplicación de plaquetas metálicas a diferentes partes del cuerpo. La Figura 9-13 ilustra un típico ECG normal, registrado como diferencia de potencial entre los puños derecho e izquierdo. La primera onda P representa la despolarización auricular. El segundo complejo QRS, que ocurre aproximadamente 0,1 a 0,2 seg más tarde, representa la despolarización ventricular. La onda final T representa la repolarización ventricular. Ninguna manifestación de repolarización auricular es evidente porque se presenta durante la despolarización ventricular y así, resulta cubierta por el complejo QRS. La Figura 9-14A presenta un ejemplo de la utilidad clínica del ECG. Tal paciente está sufriendo de bloqueo nodal AV parcial en tal forma que sólo se transmite la mitad de los impulsos auriculares. Nótese que cada segunda onda P no es seguida de un QRS y T. Por alterar muchas fallas del miocardio la propagación normal de los impulsos, y por ende las formas de las ondas, el ECG es un instrumento poderoso para diagnosticar la enfermedad cardíaca.

[1] El término electrocardiograma se ha abreviado tradicionalmente en EKG, cuya K se deriva del griego *cardía*, corazón. Se prefiere actualmente ECG.

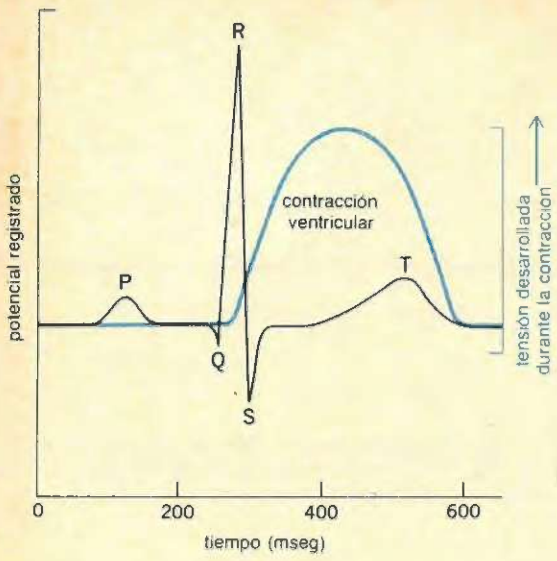


FIGURA 9-13
Electrocardiograma típico. P: despolarización auricular; QRS: despolarización ventricular; T: repolarización ventricular.

Eventos mecánicos del ciclo cardíaco

El fluido se desplaza siempre de una región de presión superior a otra de presión inferior. (Este concepto de tanta importancia se desarrollará formalmente en una sección posterior; por ahora necesitamos ocuparnos de él como fenómeno intuitivamente obvio.) La única función del corazón es la de bombear sangre a través de los diversos órganos del cuerpo; la presión del líquido generado por la contracción cardíaca realiza la tarea, y las válvulas cardíacas sirven tan sólo para dirigir el flujo. El proceso ordenado de la despolarización, descrito en la sección anterior, desencadena la contracción de las aurículas, seguida rápidamente de la contracción ventricular. Los cambios de flujo y presión inducidos por estas contracciones aparecen resumidos en la Figura 9-15. El lector debe seguir cuidadosamente nuestro análisis del cuadro cardíaco y perfil de la presión, en cada fase, dado que es indispensable la comprensión del *ciclo cardíaco*. *Sístole* es el nombre del período de la contracción ventricular; *diástole* es la relajación ventricular. Comenzamos nuestro análisis con los eventos de la diástole final, considerando primero únicamente el corazón izquierdo; los eventos del derecho son cualitativamente idénticos.

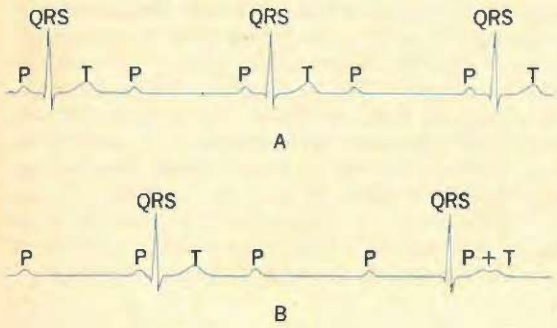


FIGURA 9-14
Electrocardiogramas de dos personas que padecen de bloqueo auriculoventricular. A Bloqueo parcial; sólo se transmite la mitad de los impulsos auriculares que van a los ventrículos. B Bloqueo completo; no hay absolutamente sincronización entre las actividades eléctricas de las aurículas y los ventrículos.

Diástole final

La aurícula y el ventrículo izquierdos se relajan; la presión de la aurícula izquierda es apenas ligeramente superior a la del ventrículo izquierdo (porque la sangre está entrando a la aurícula desde las venas pulmonares); por lo tanto, las válvulas AV están abiertas y la sangre está pasando de la aurícula al ventrículo. Este es un punto importante: el ventrículo recibe la sangre de la aurícula a través de la mayor parte de la diástole, no exactamente cuando se contrae la aurícula. En estado de reposo, un 80 por ciento del llenado ventricular ocurre ciertamente antes de la contracción auricular[1]. Nótese que la válvula aórtica (situada entre la aorta y el ventrículo izquierdo) está cerrada porque la presión aórtica es superior a la presión ventricular. La presión aórtica va decayendo lentamente porque la sangre se va desplazando de las arterias y va entrando al árbol vascular; por el contrario, la presión ventricular va aumentando ligeramente porque la sangre está entrando a la aurícula, expandiendo así el volumen ventricular. En el momento preciso en que termina la diástole, descarga el nódulo SA, se despolariza la aurícula (como lo demuestra la onda P del ECG), se contrae la aurícula (nótese el ligero aumento de presión auricular), y se le agrega al ventrículo un volumen reducido de sangre. La cantidad de sangre del ventrículo, exactamente anterior a la sístole, se denomina *volumen diastólico final*.

Sístole

La onda de despolarización pasa a través del ventrículo (complejo QRS) y desencadena la contracción ventricular. Al contraerse, el ventrículo comprime la sangre contenida en él, y sube bruscamente la presión ventricular. Casi inmediatamente esta presión sobrepasa la auricular y cierra la válvula AV, impidiendo así el flujo de regreso hacia el interior de la aurícula. Dado que por un breve período la presión aórtica alcanza a exceder a la ventricular, la válvula aórtica permanece cerrada, y el ventrículo no descarga, a pesar de la contracción. Esta fase inicial de la sístole se denomina *contracción ventricular isovolumétrica* porque el volumen ventricular es constante; es decir, las longitudes de las fibras musculares permanecen más o menos constantes, como sucede en una contracción isométrica del músculo esquelético. Esta fase breve termina cuando la presión ventricular sobrepasa la aórtica, se abre la válvula aórtica, y ocurre la *eyección ventricular*. La curva del volumen ventricular demuestra que la eyección es rápida al principio, y luego lenta. *El ventrículo no se vacía completamente*; la cantidad que queda después de la eyección se denomina *volumen sistólico final*. Al fluir la sangre hacia el interior de la aorta, sube la presión de ésta con la presión ventricular. La presión auricular sube asimismo lentamente a través de todo el período de la eyección ventricular por causa del flujo continuado procedente de las venas; es

[1] Es ésta la razón por la cual los defectos de conducción, ya expuestos, que eliminan las aurículas como bombas eficientes, no impiden seriamente la función cardíaca, al menos en estado de reposo. Muchas personas llevan durante muchos años una vida relativamente normal a pesar de la fibrilación auricular. Así pues, en muchos aspectos puede considerarse la aurícula como mera continuación de las venas mayores.

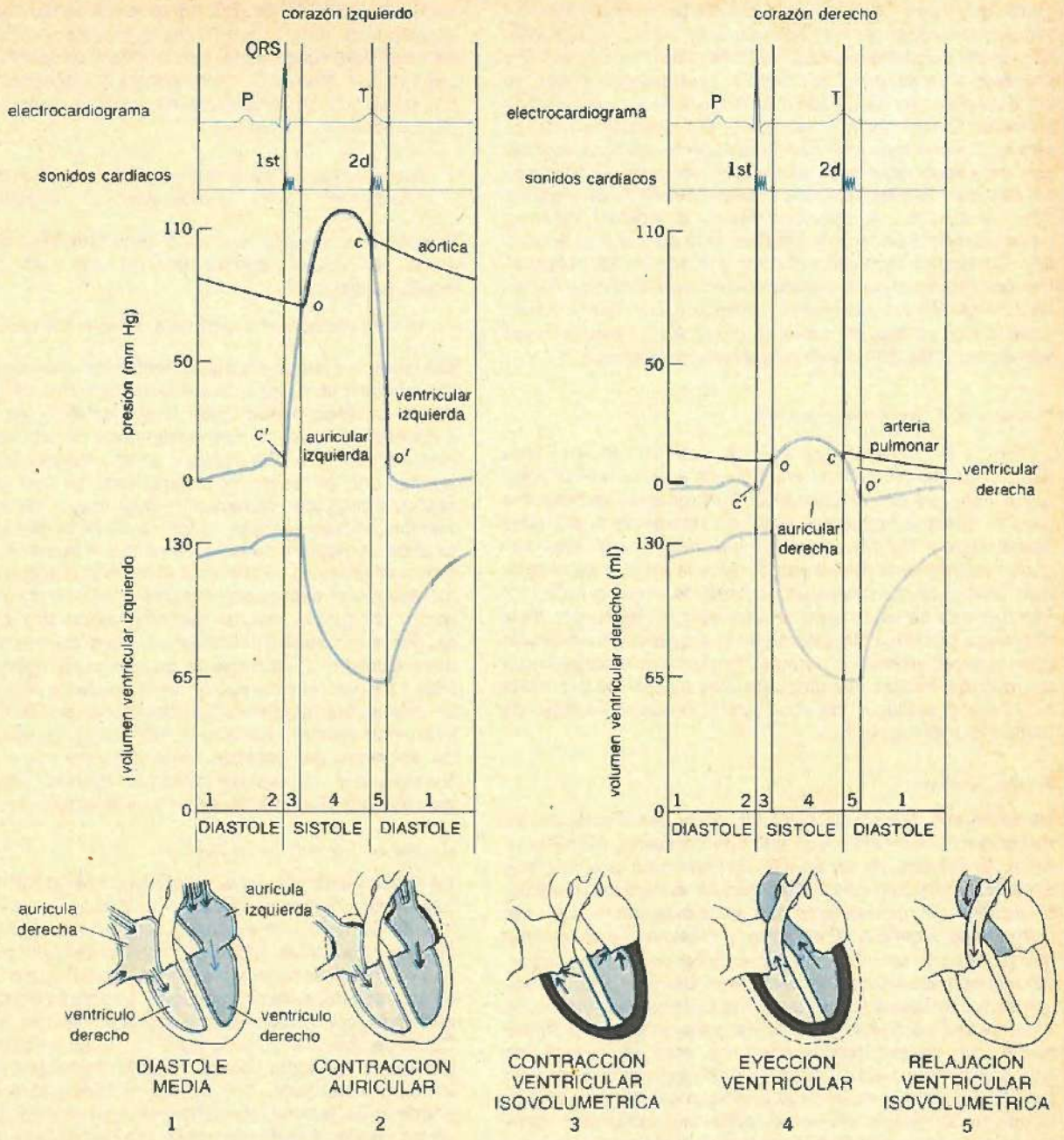


FIGURA 9-15

(*Izquierda*) Resumen de los eventos del corazón izquierdo y la aorta durante el ciclo cardíaco. En *c'* la válvula AV se cierra; en *o'* se abre. En *o* la válvula aórtica se abre; en *c* se cierra. Las partes del corazón que se contraen aparecen en negro. (*Derecha*) Resumen de eventos del corazón derecho y las arterias pulmonares durante el ciclo cardíaco. En *c'* la válvula AV se cierra; en *o'* se abre. En *o* la válvula pulmonar se abre; en *c* se cierra. (*Adaptado de Ganong.*)

decir, la presión está realmente comenzando a decaer durante la última parte de la sístole, a pesar de la continuada eyección ventricular. Este fenómeno se explica por el hecho de ser baja la tasa de eyección sanguínea durante esta última parte de la sístole (como lo demuestra la curva del volumen ventricular), y de ser inferior al ritmo de salida de la aorta, (y de otras arterias superiores), camino de las arteriolas; según esto, empieza a decrecer el volumen y, por lo tanto, la presión del interior de la aorta.

Diástole inicial

Cuando cesa la contracción, se relaja rápidamente el músculo ventricular, a causa de la liberación de la tensión creada durante la contracción. La presión ventricular decae por lo tanto casi inmediatamente por debajo de la presión aórtica, y se cierra la válvula aórtica. Sin embargo, la presión ventricular sobrepasa todavía la auricular de tal manera que la válvula AV permanece cerrada. Esta fase de la diástole inicial, obvia-

mente fiel imagen de la sístole inicial, se denomina *relajación ventricular isovolumétrica*. Termina al decaer la presión ventricular por debajo de la auricular, cerrarse las válvulas AV y empezar a llenarse los ventrículos. La rapidez con que se inicia la operación de llenado disminuye al decrecer la presión auricular. Es de máxima importancia el hecho de llenarse los ventrículos en forma casi completa durante la diástole inicial; esto evita adecuadamente la obstaculización seria del llenado durante los períodos de ritmo cardíaco acelerado, en situaciones, por ejemplo, de ejercicio, tensión emocional, fiebre, a pesar de reducirse considerablemente la duración de la diástole. Cuando se llega, sin embargo, a ritmos de 200 pulsaciones por minuto, o más, resulta inadecuado el tiempo de llenado, y se dificulta el bombeo cardíaco. Como punto importante, en los adultos normales el nódulo AV no llega a ritmos superiores a las 200 ó 250 pulsaciones por minuto.

Presiones de la circulación pulmonar

La Figura 9-15 resume los eventos que ocurren, en forma simultánea, en el corazón derecho y las arterias pulmonares, cuyos patrones son virtualmente idénticos a los ya descritos para el corazón izquierdo. Hay una diferencia cuantitativa sorprendente: las presiones ventriculares y arteriales son considerablemente más bajas durante la sístole. La circulación pulmonar constituye un sistema de presión baja (por razones que se expondrán en una sección posterior). Esta diferencia se refleja claramente en la arquitectura ventricular pues la pared ventricular derecha es mucho más delgada que la izquierda. Nótese, sin embargo, que a pesar de la presión más baja, el ventrículo derecho eyecta la misma cantidad de sangre que el izquierdo.

Sonidos cardíacos

Mediante el estetoscopio colocado en la pared torácica, se escuchan normalmente dos sonidos cardíacos (ver Figura 9-15). El primero es un sonido de tono bajo que aparece asociado con el cierre de las válvulas AV al iniciarse la sístole; el segundo, un ruido de tono alto, se asocia con las válvulas pulmonares y aórtica, al iniciarse la diástole. Tales sonidos que resultan de las vibraciones causadas por el cierre valvular, son perfectamente normales, pero los ronroneos cardíacos son, con frecuencia (aunque no siempre), un indicio de enfermedad cardíaca. Cuando la sangre fluye en forma suave, con uniformidad de corriente, esto es, cuando las diversas remesas sanguíneas se deslizan una tras otra sin turbulencia alguna, no se detecta ningún sonido, pero el flujo turbulento originado en velocidades inusitadamente altas produce cierto rumor. Este se escucha como un murmullo o sonido de chapoteo. La turbulencia puede ser producida por un rápido flujo sanguíneo que, siguiendo la dirección ordinaria, pasa a través de una válvula anormalmente reducida, vuelve atrás por razón de una válvula perforada, o cruza por entre las dos aurículas o los dos ventrículos a través de un agujero pequeño producido en el tabique. La secuencia temporal y la localización del susurro suministran al médico una clave importante de diagnóstico. Por ejemplo, un murmullo escuchado a través de la sístole indica reducción de una válvula pulmonar o aórtica, o un agujero en el tabique interventricular. El diagnóstico puede luego completarse mediante el uso de técnicas especializadas.

El débito cardíaco

El volumen sanguíneo que bombea *cada ventrículo* por minuto se llama *débito cardíaco*, y generalmente se expresa en litros por minuto. Debe recordarse que el débito cardíaco es la cantidad de sangre bombeada por *cada* ventrículo, *no* la cantidad total bombeada por ambos ventrículos. El débito cardíaco se determina multiplicando la *frecuencia cardíaca* por el volumen de sangre que eyecta cada ventrículo en cada latido (*volumen del latido*):

$$\underset{\text{litros/min}}{\text{débito cardíaco}} = \underset{\text{latidos/min}}{\text{frecuencia cardíaca}} \times \underset{\text{litros/latido}}{\text{volumen del latido}}$$

Por ejemplo, si cada ventrículo tiene una frecuencia de 72 latidos por minuto, y eyecta 70 ml en cada latido, ¿cuál es el débito cardíaco?

$$D = 72 \text{ latidos/min} \times 0{,}07 \text{ litros/latido} = 5{,}0 \text{ litros/min}$$

Estos valores son aproximadamente normales para un adulto que se halla en reposo. Durante los períodos de ejercicio, el débito cardíaco puede llegar hasta los 20 y 25 litros/min. Evidentemente tienen que aumentarse en tal caso o la frecuencia cardíaca, o el débito o ambos. El ejercicio físico es apenas una de las muchas situaciones en que los diversos tejidos y órganos requieren un flujo mayor de sangre; por ejemplo, el flujo a través de los vasos de la piel se aumenta cuando se requiere pérdida de calor, y el flujo a través de los vasos intestinales se aumenta durante la digestión. Parte del incremento de flujo puede lograrse simplemente por la disminución del flujo sanguíneo que irriga algún otro órgano, esto es, por redistribución del débito cardíaco, pero la mayor parte del suministro debe provenir de un mayor débito cardíaco total. La siguiente descripción de los mecanismos que alteran los dos factores determinantes del débito cardíaco, a saber, la frecuencia cardíaca y el volumen del latido, se aplica en todos los aspectos del corazón tanto derecho como izquierdo, puesto que el volumen del latido y la frecuencia cardíaca son iguales para el ventrículo derecho y el izquierdo.

Control de la frecuencia cardíaca

La descarga rítmica del nódulo SA ocurre en forma espontánea en ausencia total de cualquier influencia nerviosa u hormonal. Se halla, sin embargo, bajo el influjo constante de nervios y hormonas. Una gran cantidad de fibras parasimpáticas y simpáticas terminan en el nódulo SA como también en otras áreas del sistema conductor. Las fibras parasimpáticas que van al corazón están contenidas en los nervios del vago. Como se observa en la Figura 9-16, la estimulación de estos nervios (o aplicación local de acetilcolina) hace disminuir la frecuencia cardíaca, y si es suficientemente fuerte, hasta puede anularla completamente por algún tiempo. Los efectos de los nervios simpáticos hacen exactamente lo contrario; la estimulación nerviosa (o aplicación local de norepinefrina) aumenta la frecuencia cardíaca, y en cambio se disminuye al cortar las fibras simpáticas. Finalmente, la suspensión de las fibras parasimpáticas aumenta la frecuencia cardíaca. Los experimentos en que se corta el nervio demuestran que tanto los nervios simpáticos como los parasimpáticos siguen descargando normalmente a alguna tasa finita. En el estado de reposo domina aparentemente el influjo parasimpático, dado que la suspensión simultánea de todos los nervios hace aumentar la frecuencia cardíaca hasta 100 latidos por minuto aproximadamente. Tal es la frecuencia de descarga autónoma inherente al nódulo SA.

La Figura 9-17 ilustra la naturaleza del influjo simpático y parasimpático en la función del nódulo SA. La estimulación simpática aumenta el declive del potencial del marcapasos que hace llegar la célula más rápidamente al nivel de umbral y es responsable del cambio de frecuencia. La estimulación de las fibras parasimpáticas tiene el efecto opuesto; disminuye el

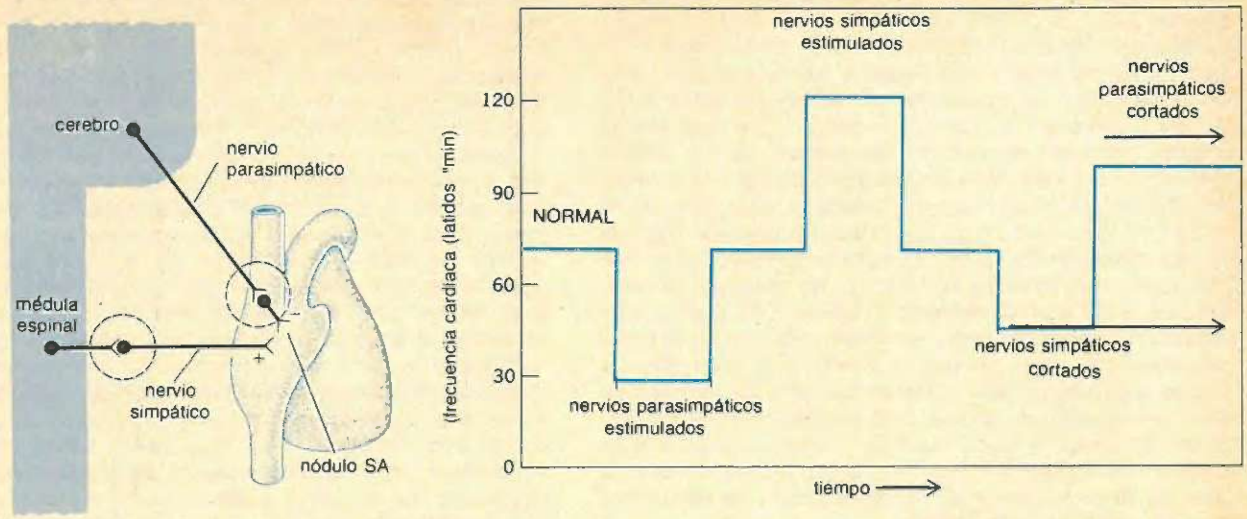


FIGURA 9-16

Efectos producidos por los nervios autónomos en la frecuencia cardíaca. Los nervios simpáticos estimulan el nódulo SA mientras los parasimpáticos lo inhiben. Las fibras parasimpáticas que van al corazón se encuentran en los nervios del vago. Los valores indicados durante la estimulación nerviosa no representan los cambios máximos que pueden obtenerse.

declive del potencial del marcapasos, es más lenta la llegada al nivel de umbral, y disminuye la frecuencia cardíaca. Aún no se conocen bien las alteraciones subyacentes de la permeabilidad de la membrana inducidas por la norepinefrina, mediador simpático, y por la acetilcolina, mediador parasimpático.

Otros factores diferentes de los nervios cardíacos pueden alterar así mismo la frecuencia cardíaca. La epinefrina, hormona liberada por la médula suprarrenal, acelera el corazón; esto no es extraño, dado que la epinefrina es un mediador simpático que viaja en la sangre, y es similar en estructura a la norepinefrina (Capítulos 6 y 7).

La frecuencia cardíaca es sensible también a muchos otros factores, entre los cuales se encuentran la temperatura, las concentraciones de electrólitos plasmáticos, y hormonas distintas de la epinefrina. Sin embargo, dichos factores son, por lo general, de menor importancia, y la frecuencia cardíaca es regulada primordialmente en forma muy precisa por el equilibrio entre los efectos de disminución causados por la descarga parasimpática y los efectos de aceleración causados por la descarga simpática, de los cuales unos y otros operan sobre el nódulo SA (Figura 9-18).

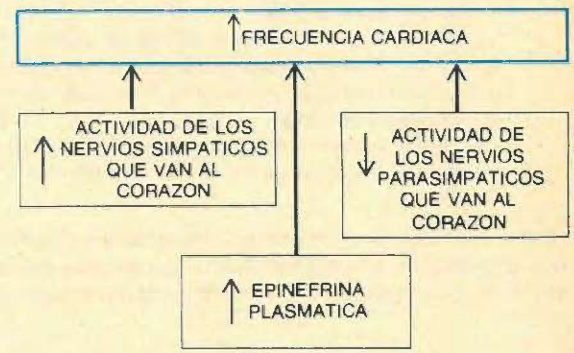


FIGURA 9-18

Resumen de los principales factores que influyen en la frecuencia cardíaca. Todos los efectos se ejercen sobre el nódulo SA. La figura, según está diseñada, presenta la forma en que se aumenta la frecuencia cardíaca; y a la inversa, la frecuencia cardíaca se disminuye cuando se reducen la actividad simpática y la epinefrina, y cuando se incrementa la actividad parasimpática.

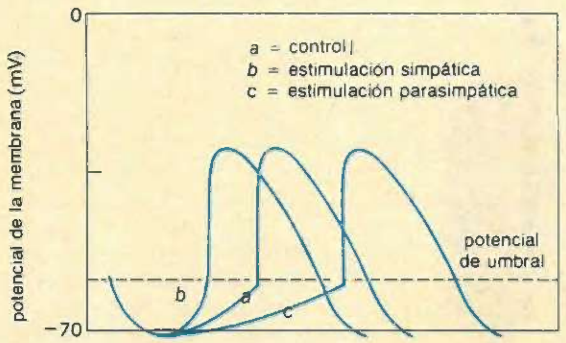


FIGURA 9-17

Efectos producidos por la estimulación nerviosa simpática y parasimpática en el declive del potencial de marcapasos de una célula del nódulo SA. *(Adaptado de Hoffman y Cranefield.)*

Control del volumen del latido

Después de la contracción, quedan siempre en los ventrículos cantidades considerables de sangre. El volumen de sangre eyectada durante cada contracción ventricular es obviamente la diferencia entre el volumen sanguíneo contenido en el ventrículo al final de la diástole (*volumen diastólico final*) y el volumen que queda al final de la sístole:

Volumen del latido
= volumen diastólico final-volumen sistólico final

Un incremento en el volumen diastólico final conduce generalmente a un aumento en el volumen del latido. Utilizaremos para el caso el nombre de *control intrínseco* porque éste representa una propiedad inherente al músculo cardíaco. Pueden también incrementar el volumen del latido los nervios que van al corazón y varias hormonas en circulación; éste lo denominaremos *control extrínseco*.

Control intrínseco: la relación entre el volumen del latido y el volumen diastólico final Es posible estudiar la adaptabilidad completamente intrínseca del corazón por medio de la denominada preparación cardiopulmonar (Figura 9-19). En el corazón y en los vasos de un animal anestesiado se colocan tubos en tal forma que la sangre fluya exactamente de la primera parte de la aorta (precisamente encima de la salida de las arterias coronarias) a un depósito de sangre, y de allí a la aurícula derecha. La sangre es luego bombeada por el corazón derecho, como de ordinario, a través de los pulmones, hacia el corazón izquierdo. El efecto neto es el de alimentar el corazón y los pulmones, en forma normal, y privar de sangre el resto del cuerpo del animal, causándole así la muerte por la suspensión de la actividad nerviosa y hormonal. Una clave de tal preparación consiste en que la presión que hace afluir la sangre al corazón puede alterarse mediante los cambios de altura del depósito sanguíneo. Esto es análogo a la alteración de las presiones venosa y auricular, y origina cambios en la cantidad de sangre que entra a los ventrículos durante la diástole. Al aumentar la altura del depósito, se observa la siguiente secuencia de eventos:

1. Se incrementa el llenado diastólico, aumentándose por ende el volumen diastólico final.
2. Aumenta el volumen del latido como resultado de una contracción más fuerte aunque no suficiente para eyectar toda la sangre que penetró durante la diástole anterior, y se aumenta el volumen sistólico final.
3. Durante varios latidos más, el llenado diastólico sobrepasa ligeramente la eyección sistólica a pesar de las contracciones progresivamente más fuertes, y se hace cada vez mayor el volumen diastólico final.
4. Finalmente se contrae el corazón distendido, con fuerza suficiente para que la salida del latido se iguale con el llenado diastólico.

El resultado neto es un nuevo estado estable en que el ventrículo se distiende, y el llenado diastólico y el volumen del latido se incrementan pero son iguales. El mecanismo que sustenta esta adaptación completamente intrínseca consiste en que el músculo cardíaco, como cualquier otro músculo, aumenta su fuerza de contracción cuando es objeto de estiramiento. Así pues, en el experimento mencionado, el aumento de volumen diastólico estira las fibras del músculo ventricular haciendo que se contraigan con mayor fuerza. Tal relación fue explicada por Starling, fisiólogo británico, quien observó que había una proporción directa entre el volumen diastólico del corazón, es decir, entre la longitud de sus fibras musculares, y la fuerza de contracción de la sístole siguiente. Se la denomina hoy *ley de Starling del corazón*. En la Figura 9-20 puede observarse una curva de respuesta típica, obtenida mediante el incremento progresivo del volumen diastólico. Nótese que un sobreestiramiento acentuado hace decaer la fuerza de contracción y, por ende, el volumen del latido. Así pues, el músculo cardíaco manifiesta una relación de longitud-tensión muy similar a la descrita anteriormente respecto del músculo esquelético (Figura 8-27), la cual puede explicarse por el mecanismo de contracción muscular, de deslizamiento de los filamentos. Sin embargo, a diferencia del músculo esquelético, la longitud del cardíaco, en el estado de reposo, es menor que la que alcanza la máxima tensión durante la contracción, de tal manera que un aumento en la longitud produce un aumento en la tensión contráctil.

Esta relación intrínseca entre el volumen diastólico final y el volumen del latido, demostrada originariamente en la preparación cardiopulmonar, se aplica igualmente al ser humano intacto. El volumen diastólico final llega a ser, por lo tanto, un decisivo factor determinante del débito cardíaco.

¿Cuáles son pues los factores que determinan el volumen diastólico, esto es, el grado de distensión ventricular, exactamente antes de la sístole? La manera más simple de enfocar este problema consiste en considerar el ventrículo como una cámara elástica, muy por el estilo de una bomba. Esta se ensancha cuando se la infla porque la presión interna que opera sobre sus paredes llega a ser mayor que la presión externa. Cuanto mayor es la cantidad de aire que le entra, tanto mayor llega a ser la presión interna. El grado de disten-

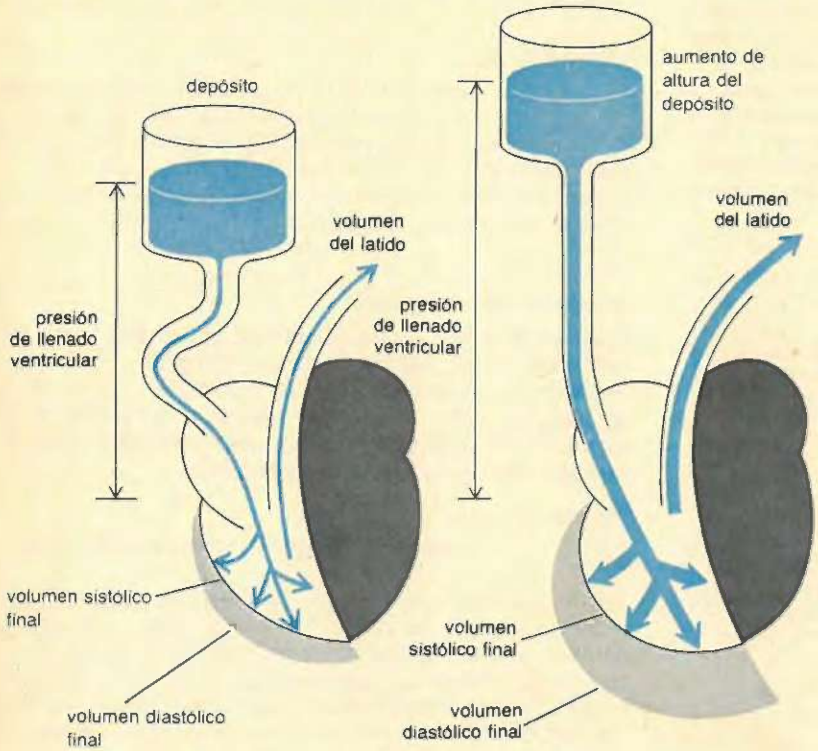


FIGURA 9-19
Demostración del control intrínseco del volumen del latido (ley del corazón, de Starling). Mediante la elevación del depósito se aumenta la presión que produce el llenado ventricular. Al incrementarse, la operación de llenado distiende el ventrículo, el cual responde con una contracción reforzada.

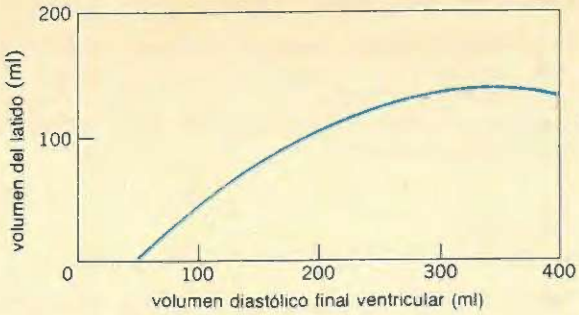


FIGURA 9-20
Relación entre el volumen diastólico final ventricular y el volumen del latido (ley del corazón, de Starling). Los datos se obtuvieron mediante el incremento progresivo de la presión del llenado ventricular, tal como se observa en la Figura 9-19.

sión depende por lo tanto de la diferencia de presión interna y externa, y de la dilatabilidad de las paredes. Esta es precisamente la situación del ventrículo. Pasaremos por alto el problema de la dilatabilidad ventricular (simplemente porque no parece estar bajo el control fisiológico), y nos ocuparemos tan sólo de la diferencia de presión *transmural*, esto es, de la que opera a través de las paredes.

¿Cuál es la presión transmural al final de la diástole? La presión interna es naturalmente la presión que la sangre ejerce contra las paredes. La presión externa que rodea el corazón es la presión que hay dentro de la cavidad pectoral (del tórax), *presión intratorácica*. Una presión sanguínea ventricular diastólica final típica es de 4 mm Hg. Los fisiólogos establecen las presiones en relación con la presión atmosférica, esto es, con la presión del aire de la atmósfera que rodea el cuerpo, considerada como cero. Cuando decimos, por lo tanto, que la presión diastólica final es de 4 mm Hg, queremos realmente decir que es 4 mm Hg mayor que la presión atmosférica. Si suponemos que ésta es de 760 mm Hg, la verdadera presión interna es de 764 mm Hg. Debe tenerse presente tal distinción especialmente cuando se trata de eventos que ocurren dentro de la caja torácica porque, por diversas razones que se explicarán en el Capítulo 10, la presión intratorácica del fluido que rodea el corazón, los pulmones, y todas las demás estructuras intratorácicas, es *inferior* a la atmosférica. Tal presión intratorácica subatmosférica se denomina frecuentemente presión "negativa", pero debe evitarse tal terminología puesto que no se da en la naturaleza una presión de índole negativa. La presión intratorácica tiene un promedio aproximado de 5 mm Hg *inferior* a la presión atmosférica (o una presión real de 755 mm Hg); según esto, la diferencia de presión que opera para dilatar los ventrículos, al final de la diástole, es de 4 + 5 = 9 mm Hg, esto es, 764 − 755 = 9 mm Hg.

Podemos entonces responder la pregunta original. El volumen ventricular diastólico final, esto es, la distensión puede aumentarse ya por incremento de la presión sanguínea intraventricular, ya por disminución de la presión intratorácica, o por medio de ambos mecanismos. Esto último ocurre siempre durante la inspiración (ver Capítulo 10) y explica, en parte, el aumento de volumen del latido que, en forma característica, ocurre durante la inspiración. Sin embargo, es primordialmente por medio de los cambios operados en la presión intraventricular diastólica final como se controla el volumen diastólico final. Como puede verse en la Figura 9-15, la presión que hay dentro de los ventrículos durante la diástole se aproxima estrechamente a la presión auricular, dado que las válvulas están abiertas y las cámaras están conectadas por el amplio orificio AV, a través del cual está fluyendo la sangre hacia el interior del ventrículo. Según esto, la presión sanguínea ventricular diastólica está determinada por la presión auricular. Esta, a su vez, está determinada por la tasa de flujo sanguíneo que procede de las venas y entra a las aurículas.

Debe ser ya clara la importancia de este mecanismo; un aumento en el flujo sanguíneo de las venas que va hacia el corazón exige automáticamente un aumento equivalente en el débito cardíaco, al dilatar el ventrículo y aumentar el volumen del latido, exactamente como el aparato cardiopulmonar cuando aumentamos el "retorno venoso" mediante la elevación del depósito. Este es probablemente el mecanismo aislado más importante para mantener la igualdad entre el débito del corazón derecho y el del izquierdo. Si, por ejemplo, hubiera de comenzar repentinamente el corazón derecho a bombear más sangre que el izquierdo, el aumento de flujo sanguíneo al ventrículo izquierdo produciría automáticamente un aumento equivalente en el débito del mismo ventrículo, y no se le daría a la sangre la posibilidad de acumularse en los pulmones. Ya se expuso anteriormente otro ejemplo de la ley de Starling, a saber, el latido que se presenta después de una contracción prematura. Recuérdese que, entre la contracción prematura y la contracción siguiente, media un periodo inusitadamente largo; se incrementa el período de llenado diastólico, se aumenta el volumen diastólico final, y crece la fuerza de la contracción (Figura 9-12). Es esta contracción fuerte la que puede realmente levantar el corazón contra la pared pectoral, de lo cual es consciente la persona. En resumen, el volumen diastólico final y el del latido aumentan generalmente cuando quiera que se incrementa la presión auricular; los factores que determinan la presión auricular se explican en la sección siguiente.

Control extrínseco: los nervios simpáticos Hasta hace poco tiempo se suponía generalmente que el mecanismo descrito por la ley de Starling podía explicar casi todos los cambios producidos en las condiciones fisiológicas del volumen del latido. Se creía, por ejemplo que, durante el ejercicio, el incremento del retorno venoso producido por diversos factores conducía a la distensión cardíaca e incrementaba el volumen del latido. Los experimentos no han confirmado, sin embargo, tal hipótesis; las fotografías de rayos x tomadas a personas (y otros mamíferos), en situación de ejercicio han demostrado claramente que el corazón normal no se dilata, en general, durante el ejercicio, y hasta puede disminuir de tamaño a pesar del hecho de aumentar generalmente el volumen del latido.

Debe hacerse hincapié en que la relación descrita por la ley de Starling no carece de valor; se trata simplemente de que no es el único factor determinante de la fuerza ventricular de la contracción. El otro factor importante lo constituyen los nervios simpáticos que están distribuidos no solamente en el nódulo SA y sistema conductor, sino también en todas las células del miocardio. El efecto del mediador simpático, la norepinefrina, es el de aumentar la *contractilidad* ventricular (y auricular), definida como la fuerza de contracción a cualquier longitud fibromuscular inicial dada, o sea, a nivel del volumen diastólico final. Además de ser más fuerte la contracción, tanto ésta como la relajación ocurren con mayor rapidez. Estos últimos efectos son de gran importancia, dado que como ya se explicó, el aumento de actividad simpática con relación al corazón incrementa asimismo la frecuencia cardíaca. Al aumentar ésta, disminuye el tiempo disponible para el llenado diastólico, pero la contracción y relajación más rápidas, inducidas simultáneamente por las neuronas simpáticas, compensan en parte este problema al dejarle disponible a la operación de llenado una fracción mayor del ciclo cardíaco. Más aún, por relajarse tan rápidamente los ventrículos después de una contracción, decae rápidamente la presión

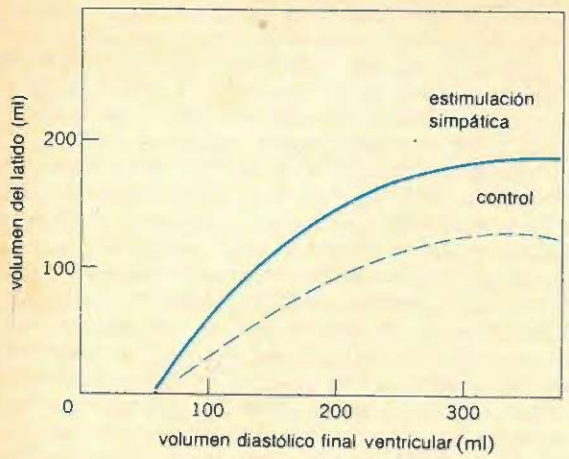


FIGURA 9-21
Efectos causados en el volumen del latido por la estimulación de los nervios simpáticos que van al corazón.

intraventricular, creando así un aumento en el gradiente de presión para el flujo de la sangre hacia el interior de los ventrículos. Se trata, en esencia, de un efecto de "succión" que facilita el llenado ventricular. La capacidad de estos efectos para mantener el llenado diastólico no es naturalmente ilimitada, y dicho llenado se reduce significativamente a nivel de frecuencias cardíacas muy altas. La importancia de esta interrelación entre el tiempo de llenado diastólico, frecuencia cardíaca y contractilidad se analizará más ampliamente en la sección dedicada al ejercicio.

La epinefrina circulante produce en la contractilidad cambios similares a los que inducen los nervios simpáticos que van al corazón. Más aún, una disminución en la contractilidad puede obtenerse mediante la reducción de la tasa de descarga simpática por debajo del nivel tónico ordinario. El mecanismo, mediante el cual la norepinefrina y la epinefrina aumentan la contractilidad, incluye probablemente un aumento de liberación de calcio durante la excitación. A diferencia de los nervios simpáticos, los parasimpáticos que van al corazón tienen relativamente poco efecto en la contractilidad ventricular.

La interrelación entre los mecanismos intrínsecos (ley de Starling) y extrínsecos (nervios cardíacos), medida en una preparación cardiopulmonar, aparece ilustrada en la Figura 9-21. La línea intermitente es la misma de la Figura 9-20, y se obtuvo al aumentar lentamente la presión ventricular mientras se medían el volumen diastólico final y el volumen del latido; del mismo corazón se obtuvo, en forma similar, la línea continua, pero durante la estimulación del nervio simpático. Se aplica aún la ley de Starling, pero durante la estimulación nerviosa el volumen del latido es mayor, a cualquier volumen diastólico final dado. En otros términos, el aumento de contractilidad conduce a *una eyección más completa* del volumen ventricular diastólico final.

En resumen (Figura 9-22), el volumen del latido es controlado tanto por un mecanismo cardíaco intrínseco que depende sólo de los cambios que se operan en el volumen diastólico final, como por el mecanismo extrínseco mediado por los nervios simpáticos cardíacos (y la epinefrina circulante). La contribución de cada mecanismo en situaciones fisiológicas específicas, y los reflejos que controlan los nervios, se describirán en una sección posterior.

Resumen del control del débito cardíaco

En la Figura 9-23, que combina la información de la Figura 9-18 (factores que influyen en la frecuencia cardíaca) y de la Figura 9-22 (factores que influyen en el volumen del latido), aparece un resumen de los principales factores determinantes del débito cardíaco.

SECCION B
EL SISTEMA VASCULAR

Para abarcar las características funcionales de los diversos tipos de vasos sanguíneos es necesario familiarizarse con los principios físicos básicos que sustentan el flujo de los fluidos. La presentación de estos principios se hizo en la exposición del *flujo masivo*, en el Capítulo 2, y a continuación se amplía dicha explicación.

Principios básicos de presión, flujo y resistencia

El fluido corre a través de un tubo, en respuesta a una diferencia (*gradiente*) de presión entre los dos extremos del tubo. El volumen total de fluido por unidad de tiempo es directamente proporcional a la presión ΔP. No es la presión absoluta del tubo la que determina el flujo sino la diferencia de presión entre los dos extremos (Figura 9-24). Esta proporcionalidad directa del flujo F y la diferencia de presión ΔP puede formularse

$$F = k\,\Delta P$$

donde k es la constante de la proporcionalidad que describe la cantidad de flujo para determinada diferencia de presión. El mero conocimiento de la diferencia de presión entre los ex-

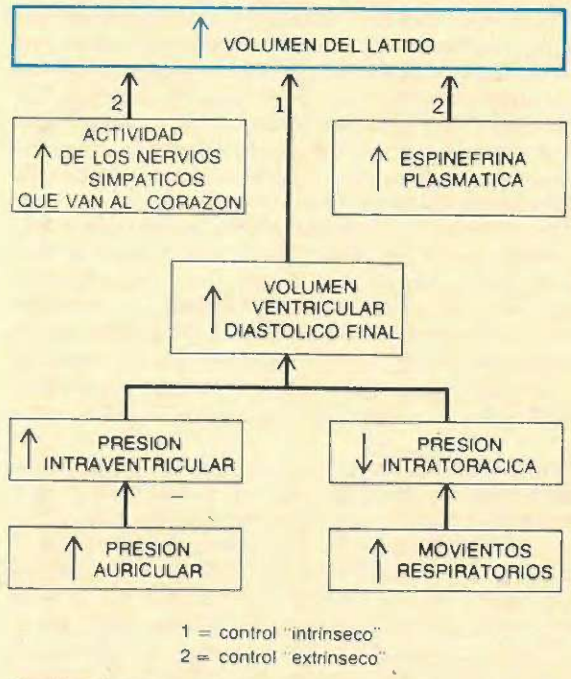


FIGURA 9-22
Factores principales que influyen en el volumen del latido. La figura, según está diseñada, ilustra la forma en que se incrementa el volumen del latido; la inversión de todas las flechas que hay dentro de los rectángulos ilustraría la forma en que se reduce dicho volumen. Respecto de los detalles, consúltese el texto.

tremos de un tubo no basta para determinar el flujo que se ha de presentar; debe conocerse también el valor numérico de k. Esta constante es simplemente una medida de la facilidad con que ha de desplazarse el fluido a través de un tubo. Por lo común no nos ocupamos directamente de k sino de su recíproca, conocida como *resistencia* R:

$$R = \frac{1}{k}$$

Así pues, cuanto mayor es k, tanto menor es R R responde a la pregunta: ¿Qué tan difícil le resulta a un fluido desplazarse a través de un tubo a determinada presión? Su nombre de resistencia es, por lo tanto, perfectamente adecuado. Sustituyendo k por $1/R$, la ecuación básica es:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

Expresado con palabras, el flujo es directamente proporcional a la diferencia de presión e inversamente proporcional a la resitencia. Esta ecuación básica se aplica al flujo de los fluidos en general, no tan sólo a los sistemas vivos.

Determinantes de la resistencia

La resistencia (ver Tabla 9-2) es en esencial una medida de fricción, puesto que es básicamente la fricción que hay entre las paredes del tubo y el fluido, y entre las moléculas mismas de éste, la que se opone al flujo. La resistencia depende de la naturaleza del fluido y de la geometría del tubo.

Naturaleza del fluido El jarabe de arce fluye menos fácilmente que el agua porque en el caso de aquél las moléculas no se deslizan unas sobre otras sino con gran dificultad. Esta propiedad de los fluidos se denomina *viscosidad*. Como veremos, los cambios producidos en la viscosidad sanguínea pueden tener efectos importantes en el flujo de la sangre, ya que cambian la resistencia al flujo. Por lo general, sin embargo, la viscosidad de la sangre es relativamente constante y representa sólo un factor de menor importancia en la determinación de la resistencia.

Geometría del tubo Tanto la longitud como el radio de un tubo afectan su resistencia. La resistencia al flujo es directamente proporcional a la longitud del tubo, pero dado que las longitudes de los vasos sanguíneos permanecen constantes en el cuerpo, no nos ocuparemos de tal relación. Dadas las relaciones complejas existentes entre las paredes del tubo y el fluido, la resistencia aumenta notablemente con la reducción del radio del tubo. La relación exacta la da la siguiente fórmula, según la cual, la resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio (el radio multiplicado por sí mismo cuatro veces):

$$R \propto \frac{1}{r^4}$$

La extraordinaria dependencia de la resistencia con respecto al radio puede apreciarse por el hecho (presentado en la Figura 9-25) de que la duplicación del radio aumenta 16 veces el flujo. Como veremos, el radio de los vasos sanguíneos puede cambiarse significativamente y constituye el factor más importante en el control de la resistencia al flujo sanguíneo.

Arterias

La aorta y otras arterias tienen paredes gruesas que contienen grandes cantidades de tejido elástico. Aunque tienen también músculo liso, hay aparentemente poca fluctuación en el estado de la actividad muscular, y las arterias pueden considerarse, en la mejor de las formas, simplemente como tubos elásticos. Por tener grandes radios, las arterias son, respecto de los diversos órganos, tubos sanguíneos de baja

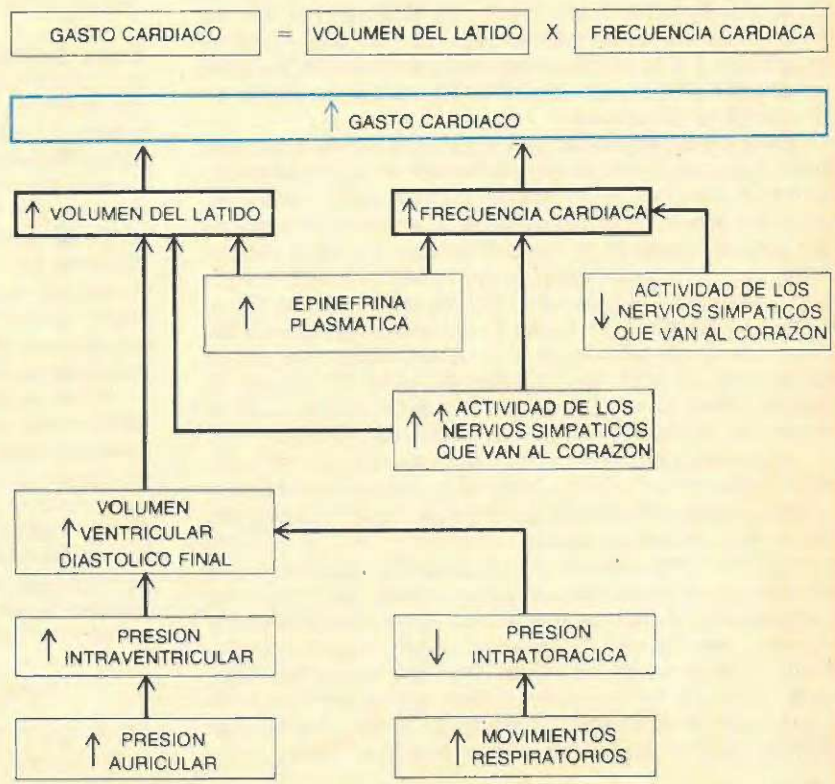


FIGURA 9-23
Factores principales que determinan el débito cardíaco (combinación de las figuras 9-18 y 9-22).

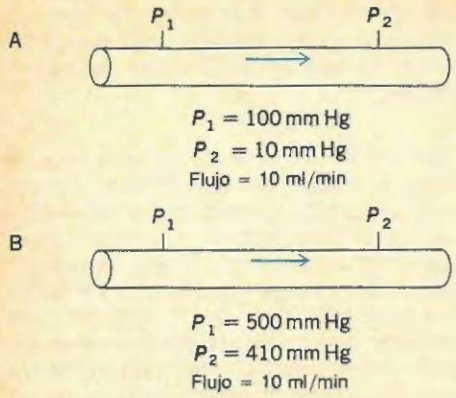


FIGURA 9-24
El flujo que se produce entre dos puntos de un tubo es proporcional a la *diferencia* de presión entre tales puntos.

resistencia. Su segunda función principal consiste en servir de depósito de presión que hace avanzar la sangre a través de los tejidos.

TABLA 9-2
Factores que determinan la resistencia al flujo

$$\text{Resistencia} \propto \begin{cases} \text{viscosidad del líquido} \\ \text{longitud del tubo} \\ 1/(\text{radio del tubo})^4 \end{cases}$$

Presión arterial de la sangre

Recuérdense una vez más los factores que determinan la presión dentro de un recipiente elástico, por ejemplo, una bomba llena de agua. La presión que hay dentro de la bomba depende del volumen de agua que hay dentro de ella y de la dilatabilidad de la bomba, esto es, de la facilidad con que se dilatan sus paredes. Si éstas son muy elásticas, pueden entrar en ella grandes cantidades de agua con un ligero aumento de presión; y a la inversa, una cantidad reducida de agua aumenta en gran manera la presión en una bomba de mucha resistencia al estiramiento.

Estos principios pueden aplicarse ahora a un análisis de la función arterial. La contracción de los ventrículos eyecta sangre hacia el interior de las arterias pulmonares y sistémicas, durante la sístole. Si, en dirección de las arteriolas, hubiera de fluir simultáneamente de las arterias una cantidad exactamente igual de sangre, éstas conservarían constante el volumen sanguíneo total, y no cambiaría la presión arterial. Tal no es el caso, sin embargo. Como se observa en la Figura 9-26, durante la sístole sale de las arterias un volumen de sangre igual a sólo un tercio del volumen del latido. El exceso de volumen dilata las arterias y eleva la presión arterial. Cuando termina la contracción ventricular, las dilatadas paredes arteriales se recogen pasivamente (como sucede al soltar una banda estirada de caucho), y la presión arterial continúa enviando la sangre a través de las arteriolas. Al salir la sangre de las arterias, la presión decae lentamente, pero la siguiente contracción ventricular ocurre mientras hay todavía en las arterias una cantidad de sangre adecuada para dilatarlas parcialmente, de tal manera que la presión arterial no se reduce a cero. De esta manera, la presión arterial suministra al flujo sanguíneo de los tejidos la fuerza impulsora inmediata. El patrón de la presión aórtica que se observa en la Figura 9-27, es típico de los cambios de presión que ocurren en todas las grandes arterias sistémicas. El perfil de la presión de las arterias pulmonares es similar, pero todas las presiones son más bajas. Al máximo de presión se llega durante la eyección ventricular pico, y se llama *presión sistólica*. La presión mínima ocurre, como es obvio, exactamente antes de la contracción ventricular, y se denomina *presión diastólica*.

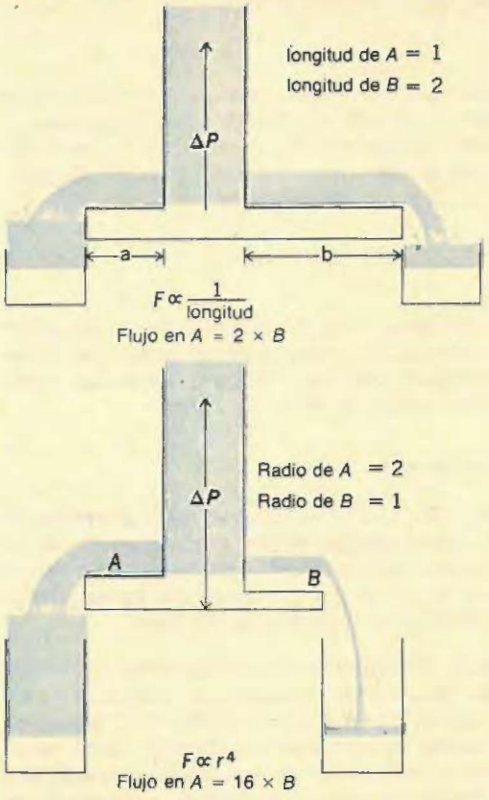


FIGURA 9-25
Efectos que la longitud y el radio del tubo producen en la resistencia al flujo.

Se las registra generalmente como sistólica/diastólica, esto es, 125/75 mm Hg, en el ejemplo mencionado. El pulso que se siente en una arteria se debe a la diferencia que hay entre la presión sistólica y la diastólica. Esta diferencia (125 − 75 = 50) se denomina *presión del pulso*. Los factores que alteran la presión del pulso son los siguientes: (1) Un aumento en el volumen del latido tiende a elevar la presión sistólica por razón de la mayor dilatación arterial causada por la sangre adicional. (2) La disminución de dilatabilidad arterial, como es el caso de la arteriosclerosis, puede causar un marcado aumento en la presión sistólica dada la mayor rigidez de las paredes; es decir, cualquier volumen de sangre produce una mayor elevación de la presión.

Como se deduce de la figura, es evidente que la presión arterial está cambiando constantemente a través del ciclo cardíaco, y la presión promedio (*presión media*) no es tan sólo el valor de medio camino entre la presión sistólica y la diastólica, ya que la diástole generalmente dura más tiempo que la sístole. Realmente la verdadera presión arterial media puede obtenerse tan sólo por métodos complejos, pero en la mayoría de los casos resulta razonablemente exacto suponer que la presión media es la presión diastólica, más un tercio de la presión del pulso. Así pues, en el ejemplo anterior,

$$\text{Presión media} = 75 + (\tfrac{1}{3} \times 50) = 92 \text{ mm Hg}$$

Entre las descritas, la más importante es la presión arterial media porque es la presión de *promedio* la que impulsa la

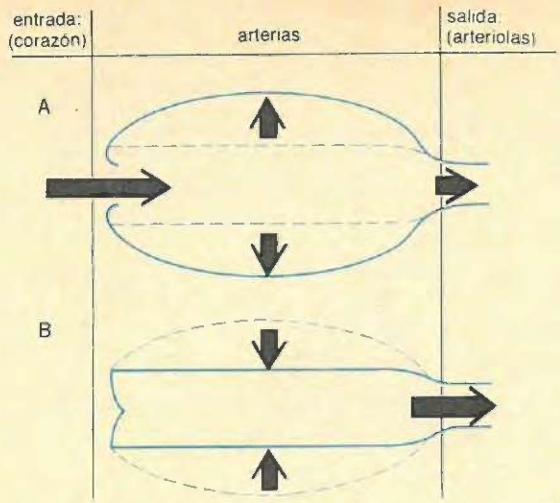


FIGURA 9-26
Desplazamiento de la sangre hacia el interior y hacia la parte externa de las arterias durante el ciclo cardíaco. Las longitudes de las flechas indican las cantidades relativas. Durante la sístole A, sale de las arterias menos sangre de la que entra a ellas, y las paredes arteriales se dilatan. Durante la diástole B, las paredes se recogen pasivamente, sacando así la sangre de las arterias.

sangre hacia el interior de los tejidos a través del ciclo cardíaco. En otros términos, si se eliminaran los cambios que se producen en la presión del pulso y, la presión fuera a través del ciclo cardíaco, siempre igual a la presión media, permanecería inalterado el flujo total. Se trata de una cantidad estrechamente regulada; los reflejos que realizan dicha regulación constituyen ciertamente los mecanismos básicos del control cardiovascular; los explicaremos detalladamente en una sección posterior.

Un último punto: podemos referirnos a la presión "arterial" sin especificar la arteria porque la aorta y otras arterias tienen diámetros tan grandes que no le presentan al flujo sino una resistencia despreciable, y la presión es por lo tanto similar en cualquier parte del árbol arterial.

Medición de la presión arterial

Tanto la presión sanguínea sistólica como la diastólica se miden fácilmente en los seres humanos mediante la utilización del esfigmomanómetro (Figura 9-28). Alrededor del brazo se envuelve un brazalete hueco que se infla con aire hasta una presión superior a la sistólica (Figura 9-28A). El brazalete transmite su presión alta a través de los tejidos del brazo, y ajusta completamente las arterias que están debajo, impidiendo así el flujo sanguíneo a la parte baja del brazo. Se libera luego lentamente el aire del brazalete para hacer disminuir la presión de éste y la del brazo. Cuando la presión del brazalete ha declinado apenas por debajo de la presión sistólica (Figura 9-28B), la presión arterial es, en el pico de la sístole, mayor que la presión del brazalete, y hace que la arteria se expanda y permita el flujo sanguíneo por tal espacio breve de tiempo. Durante dicho intervalo, la sangre que pasa a través de la arteria parcialmente ocluida, fluye a una gran velocidad por razón del orificio pequeño que abre paso a la sangre, y a causa del elevado gradiente de presión. El flujo sanguíneo de alta velocidad produce turbulencia y vibración que pueden escucharse mediante el estetoscopio colocado sobre la arteria, exactamente debajo del brazalete. La presión medida en el manómetro adherido al brazalete, a cuyo nivel se escuchan, en forma inmediata los sonidos a medida que rebaja la presión del brazalete, se identifica como presión sanguínea sistólica. Estos primeros son sonidos percusivos suaves que corresponden a la presión sistólica pico, alcanzada durante la eyección de sangre del corazón. Al reducir más la presión del brazalete, se alarga el tiempo del flujo sanguíneo a través de la arteria durante cada ciclo (Figura 9-28C). El sonido percusivo se hace más intenso al rebajar la presión. Al alcanzar la presión del brazalete la presión sanguínea diastólica, los sonidos se hacen más sordos y silenciosos pues la arteria permanece abierta a través del ciclo, permitiendo así el flujo turbulento continuo (Figura 9-28D). Exactamente por debajo de la presión diastólica cesa todo sonido, dado que la sangre fluye entonces en forma continua y sin turbulencias, a través de la arteria completamente abierta. Así pues, la presión sistólica se mide como presión del brazalete con la cual aparecen en forma inmediata los sonidos, y la presión diastólica como presión del brazalete a cuyo nivel desaparecen los sonidos.

Arteriolas

Cada órgano o tejido recibe obviamente tan sólo una parte de la salida cardíaca ventricular izquierda total. En la Figura 9-29 se observa la distribución típica para un adulto normal que se halla en situación de reposo. El tracto digestivo (incluyendo el hígado), los riñones y el cerebro reciben los suministros más abundantes. El aspecto más sorprendente del flujo sanguíneo cerebral es quizá su notable constancia. En realidad, para pensar se requiere, si acaso, poca energía adicional; es decir, sea que nos quedemos con la mirada perdida en el espacio, o nos pongamos a pensar en la teoría de la relatividad, el consumo total de energía por parte del cerebro permanece virtualmente inalterado. Por el contrario, el consumo de energía de los tejidos musculares del cuerpo (corazón, músculo esquelético, útero, etc.) varía directamente con el grado de actividad muscular. Compárense ahora los valores de reposo con los de ejercicio en la Figura 9-29. En situación de ejercicio, hay un gran aumento en el flujo sanguíneo del músculo esquelético y el corazón. Se aumenta asimismo el flujo sanguíneo de la piel, disminuye el de los riñones, y permanece inalterado el flujo cerebral. Obviamente se ha aumentado débito cardíaco total; pero para nuestros propósitos actuales, la distribución del flujo ha cambiado notablemente. El débito cardíaco se distribuye entre los diversos órganos y tejidos según sus funciones y necesidades en cualquier momento dado. El resto de esta sección describe la fisiología de las arteriolas, segmento del árbol vascular primordialmente responsable del control de la distribución del flujo sanguíneo.

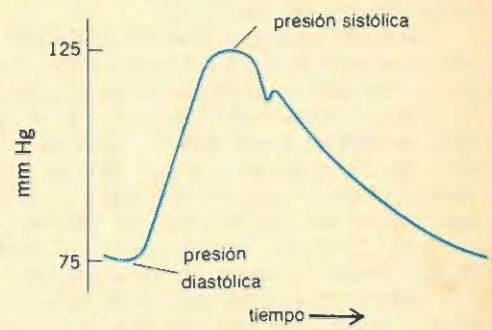


FIGURA 9-27
Fluctuaciones típicas de la presión aórtica durante el ciclo cardíaco.

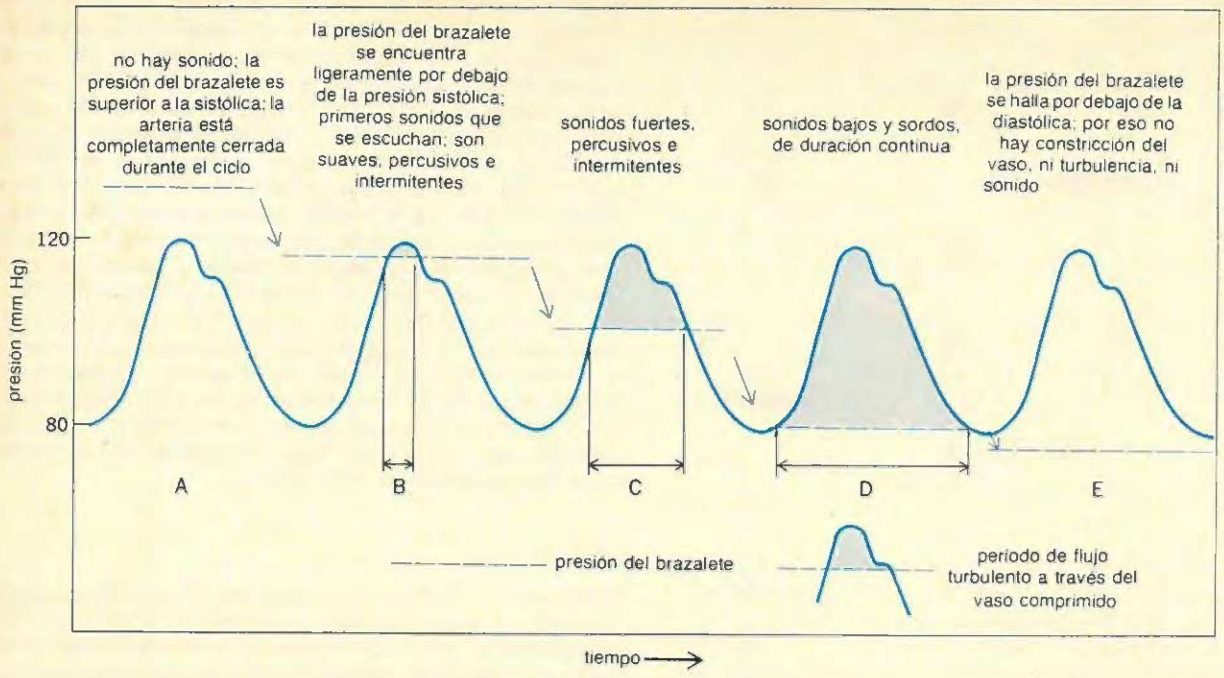


FIGURA 9-28
Sonidos que se escuchan con el estetoscopio mientras se disminuye gradualmente la presión del esfigmomanómetro. La presión sistólica se registra en el punto B, y la diastólica en el punto en que desaparece el sonido.

La Figura 9-30 ilustra los principios más importantes mediante un modelo sencillo: un tanque lleno de líquido y dotado de una serie de tubos de salida que pueden comprimirse. ¿Qué determina la tasa de flujo de cada uno de los tubos de salida? Como siempre,

$$\text{Flujo} = \frac{\Delta P}{R}$$

Dado que la presión de impulso es idéntica para cada tubo, las diferencias de flujo están determinadas por las diferencias de resistencia que cada tubo le ofrece al flujo. Las longitudes de los tubos son aproximadamente iguales, y la viscosidad del líquido es una constante; por lo tanto, las diferencias de resistencia que presentan los tubos se deben únicamente a las diferencias de sus radios. Evidentemente, el tubo más ancho tiene el mayor flujo. Si a cada tubo de salida le ponemos una abrazadera graduable, podemos lograr la combinación de flujos *relativos* que deseemos.

Este análisis puede aplicarse al sistema cardiovascular. El tanque es análogo a las arterias que sirven de depósito de presión; las arterias principales son, en sí mismas, tan amplias que en poco contribuyen a aumentar la resistencia al flujo. Las arterias terminales de menor tamaño empiezan a presentar cierta resistencia, pero ésta es relativamente pequeña. Pueden considerarse por lo tanto todas las arterias del cuerpo como un solo depósito de presión. Las arterias se ramifican, dentro de cada órgano, en la serie siguiente de vasos menores, las arteriolas, las cuales son suficientemente estrechas para presentar resistencia considerable. Las arteriolas constituyen el sitio principal de resistencia del árbol vascular, y son por eso análogas a los tubos de salida del modelo. Sus radios están sujetos a un control fisiológico preciso; sus paredes constan de un tejido elástico relativamente reducido, pero poseen buena cantidad de músculo liso que puede relajarse o recogerse, cambiado así el radio del interior (*lumen*) de la arteriola. *El patrón de distribución del flujo sanguíneo depende primordialmente del grado de constricción arteriolar del músculo liso que hay dentro de cada órgano o tejido.*

Los mecanismos que controlan la constricción y dilatación arteriolares forman dos categorías generales: (*1*) controles locales que atienden las necesidades metabólicas del tejido específico en que ocurren, y (*2*) controles reflejos, que integran y coordinan las necesidades de todo el cuerpo.

Controles locales

Hiperemia activa Ciertos órganos y tejidos, particularmente el corazón, el músculo esquelético, y otros órganos musculares, presentan incremento del flujo sanguíneo (*hiperemia*) cuando quiera que se aumenta su actividad metabólica. Por ejemplo, el flujo sanguíneo que le llega al músculo esquelético cuando éste se halla en situación de ejercicio, se incrementa en proporción directa al aumento de actividad muscular. Este fenómeno, denominado *hiperemia activa*, es el resultado directo de la dilatación arteriolar, dentro del órgano activado. Esta vasodilatación no depende de la presencia de nervios u hormonas; es una respuesta localmente intervenida. El valor de adaptación del fenómeno es suficientemente claro; el aumento producido en la tasa de actividad de un órgano incrementa automáticamente el flujo sanguíneo que le llega a tal órgano, mediante la relajación de sus arteriolas.

¿Qué hace dilatar las arteriolas? Es evidente que el mecanismo debe implicar cambios químicos locales originados en el aumento de actividad celular, pero no se han identificado aún en forma precisa los cambios químicos pertinentes. Más aún, las contribuciones relativas de los diversos factores locales hasta aquí implicados parecen variar según los órganos

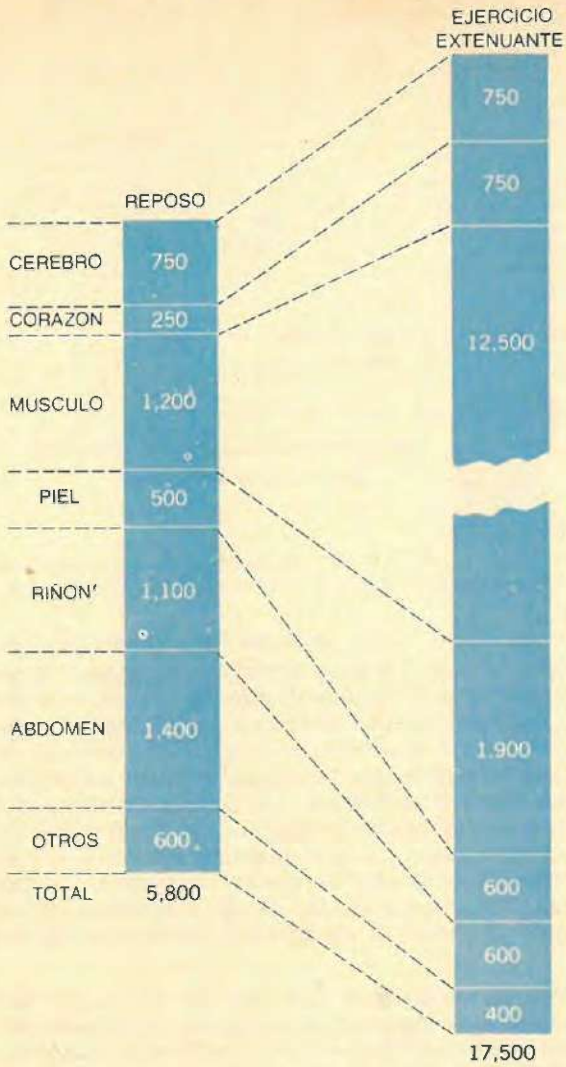


FIGURA 9-29
Distribución del flujo sanguíneo a los diversos órganos y tejidos del cuerpo durante el reposo y durante el ejercicio extenuante. Los números presentan el flujo sanguíneo en mililitros por minuto. *(Adaptado de Chapman y Mitchell.)*

del caso, por ejemplo, el músculo cardíco versus el músculo esquelético. Actualmente, por lo tanto, sólo podemos mencionar algunos de los factores que aparecen comprometidos. Como resultado del aumento de utilización de oxígeno por parte de las células más activas, se presenta en forma local una *disminución en la concentración de oxígeno*. Y a la inversa, aumentan las concentraciones locales de *bióxido de carbono* y de *ion hidrógeno*. Como resultado de la mayor actividad metabólica, crece asimismo la concentración de otros *metabolitos*. Se incrementan frecuentemente las concentraciones de ciertos iones, particularmente la de *potasio* (como consecuencia, quizás, del movimiento intensificado procedente de las células musculares durante los potenciales de acción de mayor frecuencia). Se eleva asimismo la osmolaridad local (esto es, disminuye la concentración acuosa), como resultado del aumento en la degradación de sustancias de gran peso molecular. Se ha demostrado que los cambios que se presentan en todas estas variables –disminución de oxígeno, aumento de bióxido de carbono, iones, osmolaridad, y metabolitos–causan, en condiciones experimentales controladas, la dilatación arteriolar, y contribuyen probablemente todos, en mayor o menor medida, a la respuesta de hiperemia activa. Debe destacarse que todos estos cambios químicos actúan *directamente* en el músculo liso arteriolar, haciendo que se relaje (dilate), sin que haya nervios u hormonas comprometidos.

No debe extrañar en gran manera que el fenómeno de la hiperemia activa se presente principalmente en el corazón y en el músculo esquelético, los cuales presentan entre todos los órganos y tejidos del cuerpo, el rango más amplio de actividades metabólicas normales. Resulta de gran eficiencia, por lo tanto, que su suministro sanguíneo esté determinado primordialmente *en forma local* por sus tasas de actividad. El tracto gastrointestinal presenta asimismo una gran capacidad de hiperemia activa en armonía con su rango relativamente amplio de actividad metabólica.

Hiperemia reactiva Si se aplica un torniquete alrededor del brazo superior y se lo aprieta para impedir la afluencia arterial, los tejidos del brazo quedan privados de sangre (*isquemia*). Cuando se suelta el torniquete, el brazo se pone rojo y caliente, indicios de un aumento considerable de flujo sanguíneo. Tal aumento de flujo después de un período de isquemia, denominado *hiperemia reactiva*, se presenta porque la isquemia produce dilatación arteriolar local. La explicación parece guardar similitud con la de la hiperemia activa. Tal vez, mientras permanece reducido el flujo sanguíneo, se rebaja el suministro de oxígeno al tejido y se mengua la concentración local de oxígeno. Simultáneamente crecen las concentraciones de bióxido de carbono, ion hidrógeno y metabolitos, al no ser barridos por la sangre tan pronto como se producen. En otros términos, los eventos de la hiperemia activa y reactiva son similares porque ambos reflejan un desequilibrio del suministro sanguíneo y del nivel de la actividad metabólica celular. El valor de adaptación de la hiperemia reactiva consiste en que un tejido que sufre isquemia, a consecuencia quizá de una oclusión parcial de la arteria que lo abastece, tiende automáticamente a mantener su suministro sanguíneo mediante la dilatación arteriolar local.

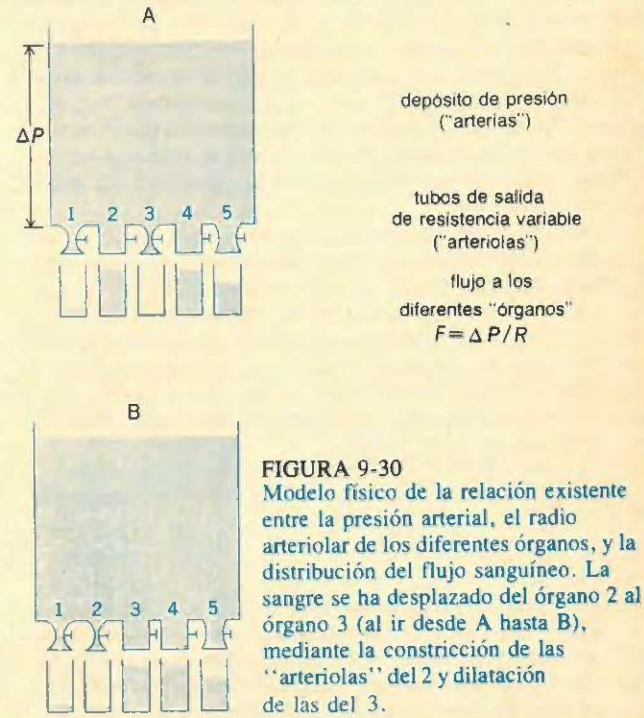


FIGURA 9-30
Modelo físico de la relación existente entre la presión arterial, el radio arteriolar de los diferentes órganos, y la distribución del flujo sanguíneo. La sangre se ha desplazado del órgano 2 al órgano 3 (al ir desde A hasta B), mediante la constricción de las "arteriolas" del 2 y dilatación de las del 3.

La histamina y la respuesta a la lesión La lesión de la piel (como también, probablemente, la de otros tejidos) causa la liberación local, por parte de las células, de una sustancia química denominada *histamina*. Esta hace relajar el músculo liso arteriolar, y es probablemente una de las causas principales de la vasodilatación de un área lesionada. Este fenómeno, que forma parte del proceso general conocido como inflamación, se explicará detalladamente en el Capítulo 15, y aquí se lo menciona tan sólo para destacar que la histamina *no* es la sustancia vasodilatadora responsable de la hiperemia activa o reactiva. Además de la histamina, otras cuantas sustancias químicas, liberadas localmente, alteran el tono arteriolar en respuesta a la lesión del tejido o al daño del vaso sanguíneo; se las explicará también en el Capítulo 15.

Controles reflejos

Nervios simpáticos La mayoría de las arteriolas del cuerpo están abundantemente provistas de fibras nerviosas postganglionares simpáticas. Estos nervios (con una excepción importante) liberan norepinefrina, la cual actúa en el músculo liso vascular para producir la vasoconstricción. Los únicos órganos cuyas arteriolas no se hallan bajo un influjo considerable de estas fibras constrictoras son el cerebro y el corazón.[1] (El valor de adaptación de estas excepciones quedará claro después de explicar el papel de estos nervios simpáticos.) Si casi la totalidad de los nervios que van a las arteriolas son de acción constrictora, ¿cómo puede lograrse la dilatación arteriolar refleja? Dado que los nervios simpáticos rara vez se encuentran en reposo completo, y antes bien descargan a cierta tasa finita que varía de un órgano a otro, los nervios causan siempre algún grado de constricción tónica; a partir de esta posición básica, una mayor constricción se produce por aumento de la actividad simpática, mientras la dilatación puede lograrse por disminución de la tasa de actividad simpática por debajo del nivel básico. La piel ofrece un ejemplo excelente de estos procesos (Figura 9-31). En una persona normal, no excitada, que se halle a temperatura ambiente, las arteriolas de la piel están ya bajo el influjo de una tasa alta de descarga simpática; un estímulo adecuado (temor, pérdida de sangre, etc.) causa el aumento reflejo de esta actividad; las arteriolas se recogen más aún, y la piel palidece. Por el contrario, un aumento en la temperatura del cuerpo inhibe en forma refleja los nervios simpáticos que van a la piel, las arteriolas se dilatan, y la piel se colorea. No puede hacerse demasiado hincapié en esta generalización: *el control de los nervios constrictores simpáticos que van al músculo liso arteriolar puede desempeñar funciones de dilatación o constricción.*

A diferencia de los procesos de hiperemia activa y reactiva, las funciones primordiales de estos nervios se relacionan *no* con la coordinación de las necesidades metabólicas *locales* y flujo sanguíneo, sino con los reflejos que ayudan a mantener en todo momento un suministro sanguíneo adecuado a órganos vitales tales como el cerebro y el corazón. Estos reflejos tienen como denominador común la regulación de la presión sanguínea arterial; se los describirá detalladamente en una sección posterior.

Hay, como dijimos, una excepción a la generalización de que los nervios simpáticos que van a las arteriolas liberan

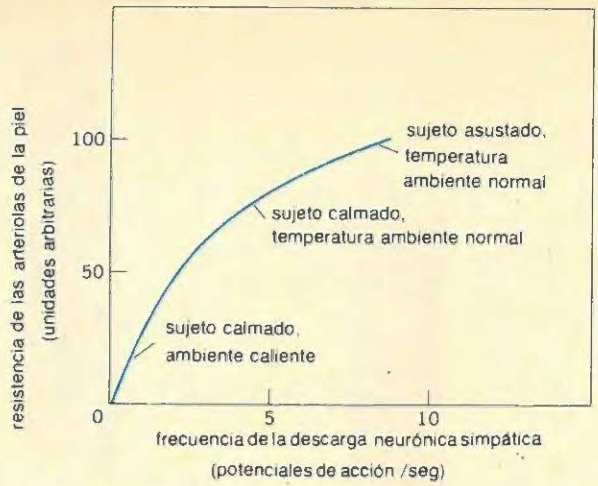


FIGURA 9-31
Dependencia de la resistencia arteriolar de la piel respecto de la actividad de los nervios simpáticos, en relación con las arteriolas.

norepinefrina. Un grupo de nervios simpáticos (*no*, parasimpáticos) que van a las arteriolas del músculo esquelético libera por el contrario acetilcolina, la cual causa la dilatación arterial y el aumento de flujo sanguíneo. Debe todavía destacarse que la *mayoría* de los nervios simpáticos que van a las arteriolas del músculo esquelético liberan norepinefrina; estas arteriolas reciben pues un conjunto doble de nervios simpáticos. La única función conocida de las fibras vasodilatadoras se encuentra en la respuesta al ejercicio o tensión; se la explicará en una sección posterior; las fibras vasoconstrictoras median en todas las demás situaciones que implican control nervioso de las arteriolas del músculo esquelético.

Nervios parasimpáticos Con una sola excepción importante (los vasos sanguíneos de ciertas áreas del tracto genital) no existe en las arteriolas una inervación parasimpática considerable. Es cierto que la estimulación de los nervios parasimpáticos que van a ciertas glándulas se asocia con un aumento de flujo sanguíneo, pero esto puede ser secundario frente al incremento de actividad metabólica que los nervios inducen en la glándula, con el resultado de hiperemia activa local.

Hormonas Varias hormonas causan constricción o dilatación del músculo liso arteriolar, y una de las más importantes es la epinefrina, hormona que libera la médula suprarrenal. En la mayoría de los lechos vasculares, la epinefrina, como los nervios simpáticos, causa vasoconstricción; como algo sorprendente, en otros lechos vasculares, la epinefrina puede inducir vasodilatación. Es probable, sin embargo, que los efectos de la epinefrina circulante en las arteriolas sean cuantitativamente de poca importancia si se los compara con los de la norepinefrina liberada por las terminaciones nerviosas simpáticas. La angiotensina, hormona que se explicará en el Capítulo 12, puede también en ciertas condiciones, ejercer funciones de constricción respecto de las arteriolas.

La Figura 9-32 resume los factores que determinan el radio arteriolar.

Capilares

En cualquier momento dado, aproximadamente el 5 por ciento del total de sangre que circula está fluyendo a través de los capilares. Sin embargo, este 5 por ciento es realmente la

[1] El conjunto de vasos cerebrales y cardíacos recibe neuronas simpáticas cuya actividad puede alterarse en ciertas circunstancias. Sin embargo, la evidencia actual indica que estas neuronas son generalmente de importancia despreciable si se las compara con el control local de estos lechos vasculares.

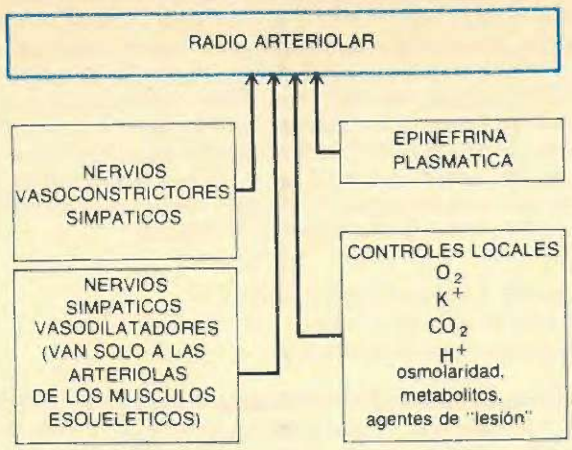


FIGURA 9-32
Principales factores que afectan el radio arteriolar.

única sangre del sistema cardiovascular que está realizando la función final de todo el sistema, a saber, la del intercambio de nutrientes y productos finales metabólicos. Todos los demás segmentos del árbol vascular están al servicio de la meta general de lograr un adecuado flujo sanguíneo a través de los capilares. Estos bañan todos los tejidos del cuerpo; ninguna célula está a más de 0,005 pg de un capilar. Las distancias de difusión son, por lo tanto, muy pequeñas, y el intercambio es de gran eficiencia. En una persona adulta hay millares de millas de capilares, y cada uno de éstos tiene apenas aproximadamente 1 mm de longitud.

La estructura de los capilares varía en cierta forma a través del cuerpo, pero el capilar típico (Figura 9-33) es un tubo de paredes delgadas de células endoteliales, carente de tejido elástico, tejido conjuntivo, y de músculo liso que impida la transferencia de agua y solutos. Las células achatadas que constituyen el tapizado endotelial se entrelazan como las piezas de un rompecabezas. Esta ligera membrana capilar se comporta como si estuviera llena de poros diminutos, a través de los cuales cruzaran fácilmente las partículas de agua y soluto más pequeñas que las proteínas. La permeabilidad de los capilares varía a través del organismo, encontrándose los de máxima permeabilidad en el hígado, mientras los de mínima están en el cerebro. Ningún capilar es, sin embargo, tan permeable que deje escapar los eritrocitos.

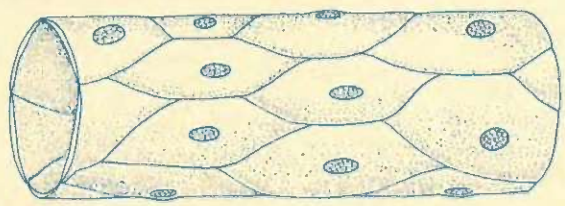
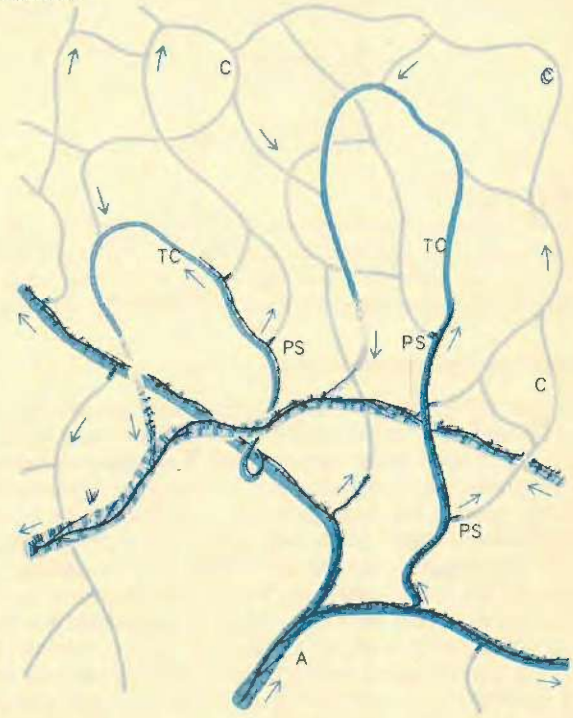


FIGURA 9-33
Capilar típico.

Anatomía de la red capilar

La Figura 9-34 ilustra en forma esquemática la anatomía general de los vasos pequeños que constituyen la denominada microcirculación. La sangre entra a la red capilar, procedente de las arteriolas. Los tejidos parecen tener, en su mayoría, dos tipos diferentes de capilares: los capilares propiamente dichos, y los canales de comunicación. Estos conectan directamente las arteriolas con las vénulas. De ellos sale y a ellos regresa la red de los propios capilares, a través de los cuales se intercambian realmente los materiales. El sitio de salida de un capilar está protegido por un anillo de músculo liso, denominado *esfínter precapilar*, el cual se abre y se cierra continuamente en tal forma que el flujo a través de cualquier capilar es intermitente. Por lo general, cuanto más activo está el tejido en un momento dado, tanto mayor es el número de esfínteres precapilares abiertos. Los esfínteres pueden considerarse, en la mejor de las formas, como estructuras que operan en concordancia con el músculo liso arteriolar para regular no sólo el flujo sanguíneo total a través de los capilares del tejido sino también el número de capilares que funcionan.



A = arteriola
V = vénula
TC = canal de comunicación
C = capilares
PS = esfínter precapilar

FIGURA 9-34
Diagrama de la microcirculación. Obsérvese el adelgazamiento de la capa del músculo liso en los canales de comunicación, y su completa ausencia en los propios capilares. Las líneas negras que aparecen en la superficie de los vasos son fibras nerviosas que van a las células del músculo liso. (*Adaptado de Zweifach.*)

Resistencia de los capilares

Dada la estrechez de un capilar, éste presenta una resistencia considerable al flujo, pero dicha resistencia no reviste gran importancia para la función cardiovascular por dos razones: (*1*) A pesar del hecho de ser los capilares realmente más estrechos que las arteriolas, el gigantesco número total de capilares le proporciona al flujo un área de corte transversal tan grande que la resistencia *total* de *todos* los capilares es considerablemente inferior a la de las arteriolas. (2) Dado que los capilares no tienen músculo liso, su radio (y por lo tanto su resistencia) no está sujeto al control activo, y refleja simple-

mente el volumen de sangre que les llega por las arteriolas (y el volumen que sale a través de las vénulas).

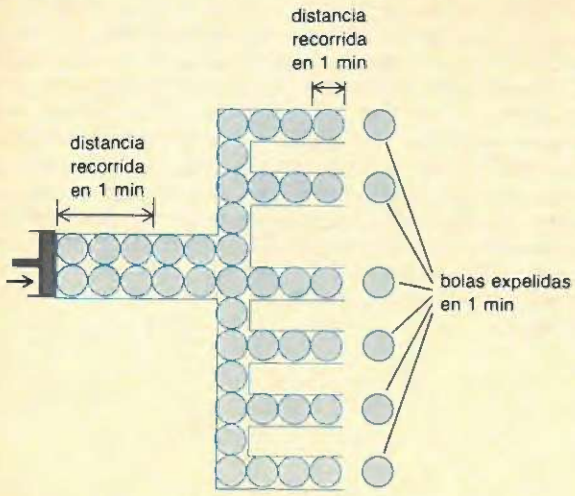


FIGURA 9-35
Relación entre el área de corte transversal y la velocidad del flujo. El área de corte transversal total de los tubos pequeños es tres veces mayor que el área del tubo mayor. Según esto, la velocidad del flujo es solamente la tercera parte de la velocidad de los tubos pequeños.

Velocidad del flujo sanguíneo capilar

La Figura 9-35 ilustra un modelo mecánico sencillo de una serie de bolas de 1 cm de diámetro, impelidas hacia abajo a través de un tubo cuyas ramificaciones son más estrechas. Aunque cada tubo tributario tiene un corte transversal más pequeño que el del tubo principal, la suma de los cortes transversales tributarios aventaja en mucho el área del tubo mayor. Supongamos que, en éste, cada bola se desplaza a razón de 3 cm/min. Si las bolas tienen 1 cm de diámetro y se desplazan de a dos en fondo, cada minuto salen del tubo ancho seis bolas que entran luego a los tubos estrechos. Es claro, por lo tanto, que de éstos tienen que estar saliendo seis bolas por minuto. ¿A qué velocidad se desplaza cada bola por los tubos menores? La respuesta es: a 1cm/min. Este ejemplo ilustra la siguiente generalización importante: cuando una corriente continua se desplaza a través de conjuntos consecutivos de tubos, disminuye la velocidad del flujo al aumentar la suma de áreas de corte transversal de los tubos. Este es exactamente el caso del sistema cardiovascular (ver Figura 9-36); es grande la velocidad de la sangre en la aorta, disminuye luego progresivamente en las arterias y arteriolas, y es marcada su reducción al pasar a través del área inmensa de corte transversal de los capilares (600 veces más extensa que el área de corte transversal de la aorta). La velocidad crece luego cada vez más en las vénulas y venas porque disminuye el área de corte transversal. Este fenómeno de adaptación reviste gran importancia; la sangre fluye a través de los capilares tan lentamente (0,07 cm/seg) que resulta adecuado el tiempo para el intercambio de nutrimientos y productos finales metabólicos entre la sangre y los tejidos.

Difusión a través de la pared capilar: intercambios de nutrimientos y productos finales metabólicos

No hay transporte activo de soluto a través de la pared capilar, y los materiales cruzan primordialmente por simple difusión pasiva. Como se describe en la sección siguiente, hay algún desplazamiento de líquido por flujo masivo, pero es de mínima importancia para el intercambio de nutrientes y productos finales metabólicos. Los factores que determinan las tasas de difusión se explicaron en el Capítulo 2. Por penetrar fácilmente a las membranas celulares las sustancias solubles en grasas, es probable que en realidad pasen en forma directa a través de las células capilares endoteliales. Muchos iones y moléculas son, por el contrario, de baja solubilidad en las grasas, y pasan a través de poros ubicados entre las células endoteliales adyacentes. De todos modos, casi todos los nutrientes y productos finales metabólicos se difunden con gran rapidez a través del capilar.

¿Cuál es la secuencia de eventos implicados en las transferencias entre los capilares y las células (Figura 9-37)? Las células de los tejidos no intercambian material *directamente* con la sangre; el líquido intersticial actúa siempre como intermediario. Así pues, los nutrientes se difunden a través de la pared capilar al interior del líquido intersticial, del cual logran la entrada a las células. Y a la inversa, los productos finales metabólicos se desplazan primero a través de las membranas celulares hacia el interior del líquido intersticial, del cual se difunden hacia el interior del plasma. Deben tenerse siempre en cuenta, por lo tanto, dos procesos a través de las membranas, el que cruza la pared capilar y el que cruza la membrana celular del tejido. El paso de la membrana celular puede ocurrir por difusión o por transporte intervenido, pero como queda ya explicado, el desplazamiento transcapilar ocurre siempre por difusión. Dado que para lograr el transporte *neto* de cualquier sustancia por difusión se requiere un gradiente de concentración, la difusión transcapilar de nutrimientos y productos finales metabólicos procede primordialmente en

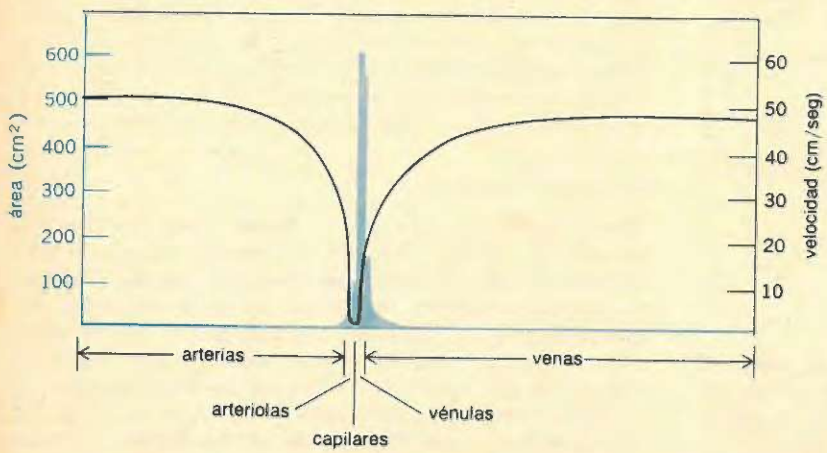


FIGURA 9-36
Relación entre el área de corte transversal y la velocidad del flujo de la circulación sistémica. Los valores que se expresan corresponden a un perro de 30 libras. La velocidad del flujo sanguíneo a lo largo de los capilares es aproximadamente de 0,07 cm/seg. (*Adaptado de Rushmer.*)

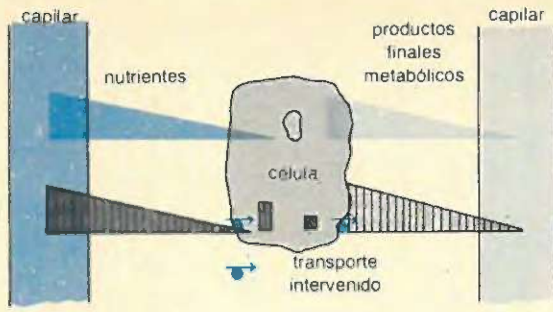


FIGURA 9-37
Desplazamientos de nutrientes y productos finales metabólicos entre el plasma y las células de los tejidos. La sustancia puede entrar a la célula o salir de ella por difusión o mediante transporte intervenido, pero cruza la pared capilar solamente por difusión la cual depende de los gradientes de concentración líquidointersticial capilar. (Por conveniencia se presentan dos capilares; lo cierto es, naturalmente, que los nutrientes entran y los productos finales salen, respecto del mismo capilar.)

una dirección, dados los gradientes de difusión que para estas sustancias hay entre la sangre y el líquido intersticial.

¿Cómo se generan estos gradientes de difusión? Tomemos dos ejemplos, el del desplazamiento transcapilar de la glucosa y el del bióxido de carbono del músculo. Después de su acarreo desde el líquido intersticial hasta el interior de las células musculares mediante mecanismos de transporte intervenido, la glucosa es objeto de consumo continuo; su remoción del líquido intersticial rebaja la concentración de glucosa en dicho líquido por debajo de la del plasma, y crea el gradiente para la difusión de la glucosa que sale del capilar. Las células musculares producen continuamente bióxido de carbono, creando así un aumento en la concentración de bióxido de carbono intracelular que causa la difusión del bióxido de carbono hacia el interior del líquido intersticial; esto, a su vez, hace que la concentración de bióxido de carbono intersticial sea mayor que la del plasma y produce la difusión de bióxido de carbono hacia el interior del capilar. Escogimos estos ejemplos particulares para destacar el hecho de que el desplazamiento neto de una sustancia entre el líquido intersticial y las células es el evento que establece los gradientes de difusión plasmaticointersticial transcapilar, sin que importe que la sustancia se desplace a través de la membrana celular por difusión o por transporte intervenido.

Cuando un tejido incrementa su tasa de metabolismo, debe obviamente recibir más nutrimientos de la sangre y eliminar más productos finales metabólicos. Un mecanismo importante para conseguir esto es la hiperemia activa, ya descrita, la cual incrementa el flujo sanguíneo que le llega al tejido. Un segundo mecanismo importante y muy sencillo implica alteraciones del gradiente de concentración plasmaticointersticial. Volvamos al ejemplo de la glucosa y el músculo. Cuando el músculo intensifica su actividad, aumenta también su captación de glucosa, reduciendo así la concentración intersticial de ésta por debajo del nivel normal. Esto establece un aumento en el gradiente de concentración de glucosa plasmaticointersticial el cual incrementa la difusión *neta* de la glucosa que sale del capilar. En otros términos, este cambio en el gradiente de concentración permite que se extraiga de la sangre una parte mayor del total de glucosa sanguínea, al pasar ésta a través de los capilares. No se requiere pues una correlación absolutamente estricta entre la actividad de un tejido y su suministro sanguíneo, al menos dentro de ciertos límites reducidos. Cambios similares producidos en los gradientes de difusión le permiten a un tejido obtener nutrimientos y eliminar productos finales metabólicos en forma adecuada, a pesar de ciertas reducciones moderadas en su flujo sanguíneo.

Debe quedar ya clara la forma en que funciona el líquido interscial como ambiente inmediato real de las células del organismo, y en la cual constituye el *ambiente interno*.

Flujo masivo que cruza la pared capilar: distribución del líquido extracelular

Dada la alta permeabilidad al agua y a casi todos los solutos del plasma, exceptuadas las proteínas plasmáticas, la pared capilar se comporta como un filtro poroso a través del cual el plasma libre de proteínas se desplaza por flujo masivo, proceso denominado *ultrafiltración*, bajo la influencia de un gradiente de presión hidrostática. La magnitud del flujo masivo es directamente proporcional a la diferencia de presión hidrostática entre el interior y la parte externa del capilar, esto es, entre la presión sanguínea capilar y la presión liquidointersticial. Normalmente la presión es mucho mayor que la segunda, de tal manera que existe un gradiente considerable de presión hidrostática que impulsa la filtración del plasma libre de proteínas a salir de los capilares hacia el líquido intersticial. ¿Por qué pues no se filtra todo el plasma hacia el espacio intersticial, en lugar de permanecer dentro de los capilares? Fue Starling (cuyo nombre se asocia a la ley ya mencionada que él dilucidó) el primero en lograr dar una explicación basada en los principios de la osmosis.

En el Capítulo 2 explicamos la forma en que ocurre un desplazamiento neto de agua a través de una membrana semipermeable, desde una solución de alta concentración acuosa a otra solución acuosa de baja concentración. Recuérdese que la concentración del agua depende de la concentración de las moléculas o iones de soluto disueltos en el agua. Cuando en dos soluciones *A* y *B*, separadas por una membrana semipermeable, son exactamente iguales las concentraciones de todos los solutos, son también idénticas las soluciones acuosas y no se presenta ningún desplazamiento neto de agua. Cuando, sin embargo, a la solución *A* se le agrega cierta cantidad de una sustancia no-penetrante, se reduce la concentración acuosa de *A* por debajo de la concentración de la solución *B*, y ocurre entonces por osmosis un desplazamiento neto de agua de *B* a *A*. Es de gran importancia el hecho de que el flujo osmótico del agua arrastra consigo cualesquiera solutos disueltos respecto de los cuales la membrana es altamente permeable. Así pues, una diferencia en la concentración acuosa puede originar el movimiento tanto del agua como del soluto penetrante, en una forma virtualmente imposible de distinguir de la del flujo masivo producido por una diferencia de presión hidrostática. La diferencia de concentración acuosa originada en la presencia del soluto no-penetrante puede expresarse por lo tanto en unidades de presión (milímetros de mercurio).

Este análisis puede aplicarse ahora a los desplazamientos del líquido capilar. El plasma del interior del capilar y el líquido intersticial que hay fuera de éste, contienen grandes cantidades de solutos (cristaloides) de pesos moleculares livianos, por ejemplo, sodio, cloruro, o glucosa. Puesto que el tapizado de capilares es altamente permeable a todos estos cristaloides, todos ellos tienen concentraciones casi idénticas en las dos soluciones. Hay diferencias pequeñas de concentración que se presentan en sustancias consumidas o producidas por las células, pero tales diferencias se anulan mutuamente y, según esto, ninguna diferencia significativa de concentración acuosa es causada por la presencia de los cristaloides. Por el contrario, las proteínas del plasma no pueden difundirse a través de la pared capilar sino con mucha limitación, y tienen por lo tanto una concentración liquidointersticial

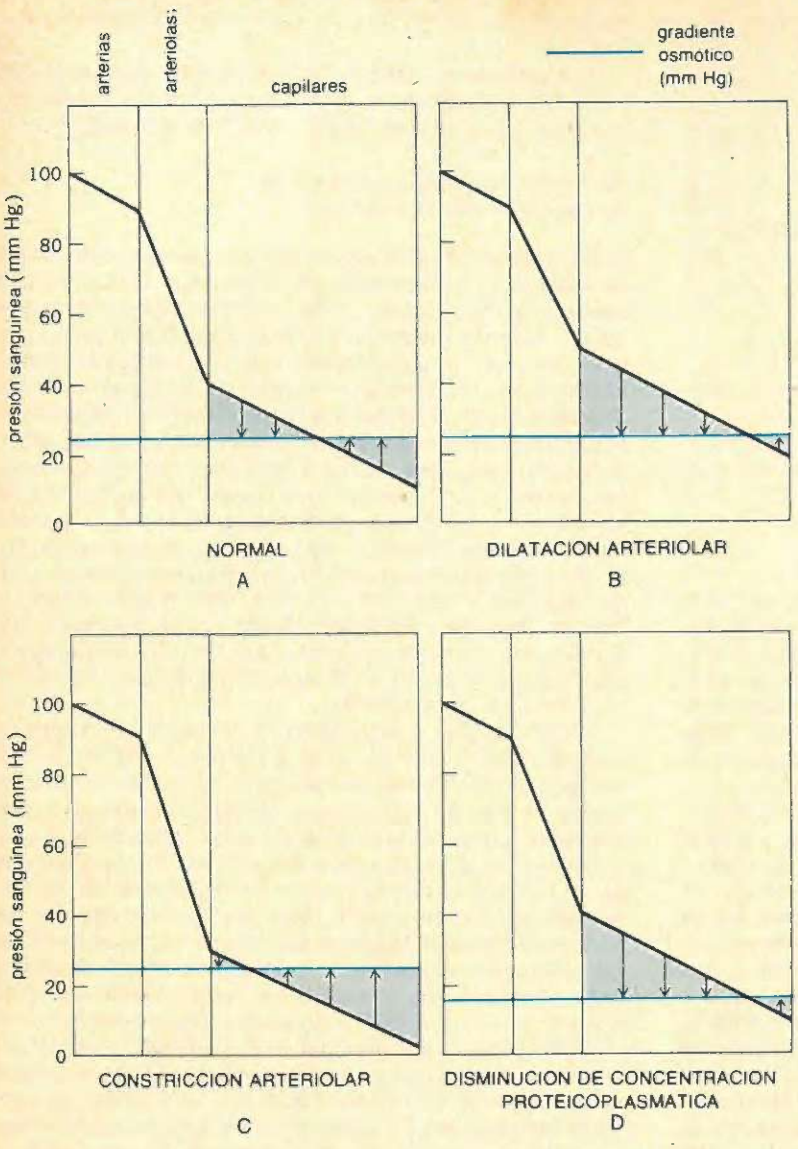


FIGURA 9-38
Fuerzas propias de la filtración y absorción que operan a través de la pared capilar en varias situaciones. Las flechas de la parte inferior indican la filtración de salida de los capilares. Las flechas de la parte superior indican el desplazamiento del líquido desde el intersticio hacia el interior del capilar. Las áreas sombreadas indican las magnitudes relativas de los desplazamientos del líquido.

muy baja. Esta diferencia de concentración proteica entre el plasma y el líquido intersticial significa que la concentración acuosa del plasma es más baja que la del líquido intersticial, e induce un flujo osmótico de agua del compartimiento intersticial hacia el interior del capilar. Juntamente con el agua son arrastrados todos los diferentes tipos de cristaloides disueltos en el líquido intersticial. Así pues, el flujo osmótico del líquido, como el flujo masivo, no altera las concentraciones de sustancias de bajo peso molecular existentes en el plasma o en el líquido intersticial.

En resumen, dos fuerzas opuestas actúan para desplazar el líquido a través del capilar: (*1*) la diferencia de presión hidrostática que hay entre la presión sanguínea capilar y la presión liquidointersticial favorece la salida de un plasma libre de proteínas que se filtra a través del capilar; (2) la diferencia de concentración acuosa que hay entre el plasma y el líquido intersticial, originada en las diferencias de concentración de proteínas, favorece el desplazamiento osmótico del líquido intersticial hacia el interior del capilar. Según esto, los movimientos del líquido dependen directamente de cuatro variables: presión hidrostática capilar, presión hidrostática intersticial, concentración de proteínas del plasma, y concentración proteica liquido intersticial.

De manera cuantitativa podemos considerar ahora la forma en que estas variables actúan para desplazar el líquido a través de la pared capilar (Figura 9-38). Cuando la sangre corre a través de las arteriolas se ha disipado ya gran parte de la presión sanguínea arterial, de tal manera que la presión al principio del capilar es de 35 mm Hg. Dado que el capilar ofrece también resistencia al flujo, la presión disminuye continuamente hasta 15 mm Hg al final del capilar. La presión intersticial se acerca tanto a cero que se la puede despreciar. La diferencia de concentración proteica existente entre el plasma y el líquido intersticial causa una diferencia en la concentración acuosa (la concentración acuosa del plasma es inferior a la concentración acuosa del líquido intersticial), la cual induce un flujo osmótico del líquido hacia el interior del capilar, equivalente al producido por una diferencia de presión hidrostática de 25 mm Hg. Es evidente que, en la primera parte del capilar, la diferencia de presión hidrostática es mayor que las fuerzas osmóticas, y se presenta un movimiento neto del líquido hacia la parte externa del capilar; en la última parte de éste, sin embargo, una fuerza neta causa un desplazamiento del líquido hacia el interior del capilar (cuyo nombre es *absorción*). El resultado neto es el de que los eventos capilares iniciales y finales tienden a anularse mutuamente, y

hay poca pérdida o ganancia neta general de líquido (Figura 9-38A). En una persona normal hay poca filtración neta; como veremos, ésta es devuelta a la sangre por los linfáticos.

El análisis de la dinámica del líquido capilar en términos de eventos diferentes que ocurren en las terminaciones arteriales y venosas del capilar, constituye una simplificación exagerada. Es probable que en cualquier capilar dado se presente, a lo largo de toda su longitud, o filtración neta, o absorción neta, porque la arteriola que lo abastece está tan dilatada o tan recogida que puede alcanzar, a todo lo largo del capilar, una presión hidrostática capilar superior o inferior a los 25 mm Hg. Esto no altera el concepto básico de que, tomado en conjunto, un lecho capilar manifiesta absorción o filtración netas, según los niveles promedio de las presiones hidrostáticas que haya dentro de los capilares individuales que constituyen el lecho.

La Figura 9-38B y C ilustra, sin embargo, los efectos que en este equilibrio causa la presión capilar cambiante. En B, las arteriolas del órgano se han dilatado, y se aumenta por lo tanto la presión capilar, dado que en el paso a través de las arteriolas se disipa una cantidad menor de presión arterial. Predomina ahora la filtración hacia la parte externa, y parte del plasma entra al líquido intersticial. Por el contrario, la marcada constricción arteriolar (Figura 9-38C) produce una disminución en la presión capilar, y un movimiento neto del líquido intersticial hacia el interior del compartimiento vascular. En la Figura 9-38D puede observarse la forma en que la absorción o la filtración netas pueden producirse en ausencia de cambios de presión capilar, cuando quiera que se altere la concentración de proteínas plasmáticas. Así pues, en la enfermedad hepática disminuye la síntesis proteica, se reduce la concentración de proteínas plasmáticas, se aumenta la concentración acuosa del plasma, ocurre filtración neta, y se acumula el líquido en el espacio intersticial.

La diferencia de concentración proteica transcapilar puede también ser reducida por un evento completamente distinto, a saber, la filtración de la proteína a través de la pared capilar hacia el intersticio, dondequiera que esté dañado el tapizado. Esto elimina la diferencia de concentración proteica, y ocurre el edema local como resultado de la diferencia desenfrenada de presión hidrostática que actúa todavía a través del capilar. La acumulación de líquido en una ampolla es un ejemplo excelente.

Debe ser ya evidente la función principal de este equilibrio entre la filtración y la absorción: *determina la distribución del voumen del líquido extracelular entre los compartimientos vasculares e intersticiales*. Evidentemente la capacidad del corazón para bombear sangre depende de la presencia de un volumen adecuado de sangre dentro del sistema. Recuérdese que el volumen del líquido intersticial es tres o cuatro veces mayor que el volumen del plasma; por lo tanto, el líquido intersticial sirve de depósito que puede suministrar líquido adicional al sistema circulatorio, o retirar el exceso. El papel importante que este equilibrio juega en la respuesta fisiológica a muchas situaciones, tales como la hemorragia, se explicará en una sección posterior.

Debe hacerse hincapié nuevamente en que la filtración y la absorción capilares no alteran las *concentraciones* de ninguna sustancia (distinta de la proteína), dado que su movimiento se realiza por flujo masivo; es decir, todo lo que hay en el plasma (a excepción de la proteína) o en el líquido intersticial se mueve conjuntamente. La razón de que este proceso de la filtración no juegue papel importante alguno en el intercambio de nutrientes y productos finales metabólicos entre el capilar y los tejidos, consiste en que la cantidad total de una sustancia (tal como la glucosa o el oxígeno), que se desplaza hacia el interior o hacia la parte externa del capilar durante el flujo masivo, es extremadamente pequeña en comparación

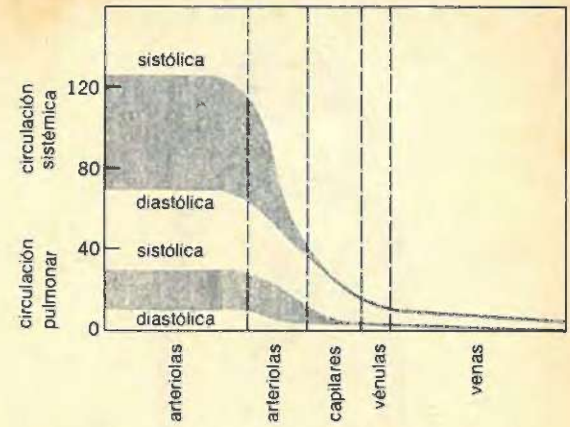


FIGURA 9-39
Resumen de las presiones del sistema vascular.

con las cantidades que se desplazan por difusión. Por ejemplo, durante un solo día aproximadamente 20.000 g de glucosa cruzan el capilar hacia el líquido intersticial, por difusión, pero solamente 20 g entran por flujo masivo. Naturalmente, sólo una parte reducida de esta glucosa es utilizada por las células, y el resto se desplaza de nuevo hacia el interior de la sangre, casi enteramente por difusión.

Venas

La mayor parte de la presión que el corazón ejerce en la sangre se disipa al fluir ésta a través de las arteriolas y capilares, de tal manera que la presión de las vénulas pequeñas es tan sólo aproximadamente de 15 mm Hg, y no queda sino una presión reducida para impulsar nuevamente la sangre hasta el corazón. Una de las funciones principales de las venas es la de actuar como conductos de baja resistencia al flujo sanguíneo, en su regreso de los tejidos hasta el corazón. Tal función se realiza de manera tan eficiente que la caída total de presión desde la vénula hasta la aurícula derecha es sólo de 10 mm Hg aproximadamente, siendo la presión auricular derecha de 0 a 5 mm Hg. La resistencia es baja porque las venas tienen un gran diámetro. Esto completa la descripción de los cambios de presión a través del árbol vascular. Los perfiles de presión normal para la circulación sistémica y pulmonar aparecen en la Figura 9-39. Nótese que las presiones pulmonares son considerablemente más reducidas que las presiones sistémicas, por razones que en breve explicaremos. Nótese asimismo que la resistencia que presentan las arteriolas amortigua de manera efectiva el pulso; al hacerlo, las arteriolas convierten el flujo arterial pulsátil en un flujo capilar continuo.

Las venas realizan una segunda función cuya máxima importancia se vino a apreciar muy recientemente: regulan su *capacidad* total para ajustar las variaciones del volumen sanguíneo. Las venas constituyen el último conjunto de tubos a través de los cuales debe fluir la sangre, en su viaje hacia el corazón. La fuerza que impulsa de manera inmediata este retorno venoso es la presión venosa (más precisamente, el gradiente de presión que hay entre las venas y las aurículas). A su vez, la tasa de retorno venoso, esto es, el flujo de entrada a las aurículas, es uno de los principales factores determinantes de la presión auricular. En una sección anterior dedicada al control del débito cardíaco hicimos hincapié en que la presión auricular era el principal factor determinante del volumen diastólico final ventricular y, por ende, del control intrínseco del volumen del latido. Combinando estas dos afirma-

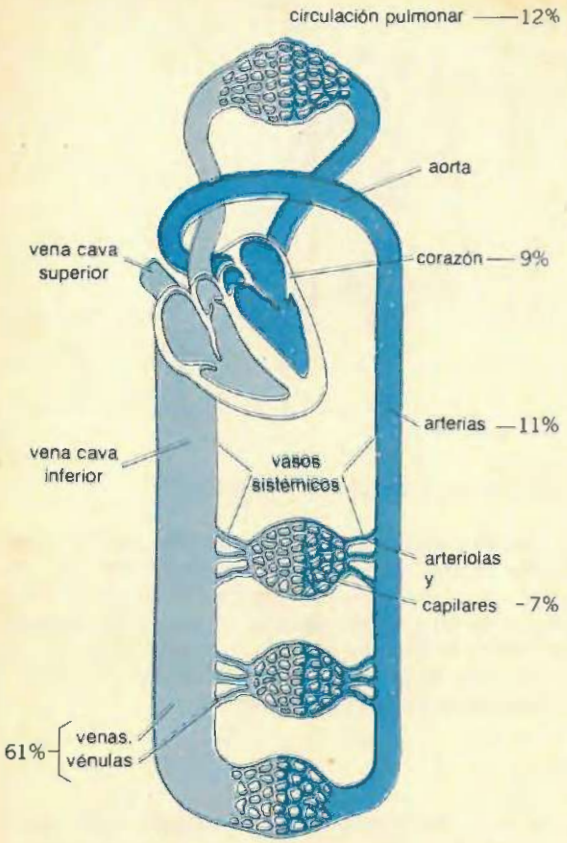


FIGURA 9-40
Distribución de la sangre en las diferentes partes del sistema cardiovascular. Compárese esta distribución de los volúmenes sanguíneos con las presiones de las áreas pertinentes que se observan en la Figura 9-39. (*Adaptado de Guyton.*)

ciones, vemos ahora que la presión venosa es un factor determinante crucial del volumen del latido, a través de la mediación de la presión auricular y del volumen diastólico final ventricular.

Determinantes de la presión venosa

Los factores que determinan la presión en cualquier tubo elástico, como sabemos, son el volumen del líquido que hay dentro de él y la dilatabilidad de sus paredes. Según esto, el volumen sanguíneo total es un factor determinante de considerable importancia, respecto de la presión venosa. Las venas difieren de las arterias en cuanto sus paredes son más delgadas y mucho más dilatables, y pueden acomodar grandes volúmenes de sangre con poco aumento de la presión interna. Este aspecto se ilustra comparando la Figura 9-40 con la 9-39; aproximadamente el 60 por ciento del volumen sanguíneo total se halla presente en las venas sistémicas, en cualquier momento dado, pero la presión venosa tiene un promedio inferior a los 10 mm Hg. Por el contrario, las arterias sistémicas contienen menos del 15 por ciento de la sangre, a una presión de 100 mm Hg aproximadamente. Esta relación de presión-volumen de las venas les permite actuar en calidad de depósito con relación a la sangre. Las paredes de las venas contienen músculo liso, abundantemente inervado por nervios vasoconstrictores simpáticos, cuya estimulación causa la constricción venosa, aumentando así la rigidez de las paredes, esto es, haciéndolas menos dilatables, y elevando la presión de la sangre que se encuentra dentro de las venas. El aumento de presión venosa impulsa una mayor cantidad de sangre a salir de las venas para entrar en el corazón derecho. Así pues, la constricción venosa ejerce en el retorno venoso exactamente el mismo efecto de una transfusión.

La gran importancia de este efecto puede apreciarse mediante el ejemplo de la Figura 9-41. Una gran disminución del volumen sanguíneo total reduce inicialmente las presiones de todo el sistema circulatorio, incluyendo las venas; disminuye el retorno venoso al corazón, y decrece el gasto cardíaco. Sin embargo, los reflejos que vamos a describir causan un aumento en la descarga simpática que recibe el músculo liso venoso, el cual se contrae haciendo regresar así la presión venosa al punto normal, y restableciendo el retorno venoso y el gasto cardíaco.

Hay dos mecanismos más que pueden disminuir la capacidad venosa, aumentar la presión venosa, y facilitar el retorno venoso; son la "bomba" del músculo esquelético y los efectos que causa la respiración en las venas torácicas y abdominales ("bomba" respiratoria). Durante la contracción del músculo esquelético, las venas que van a través del músculo se comprimen en parte, reduciendo así su diámetro y disminuyendo la capacidad venosa. Como se expondrá en el Capítulo 10, durante la inspiración el diafragma desciende,

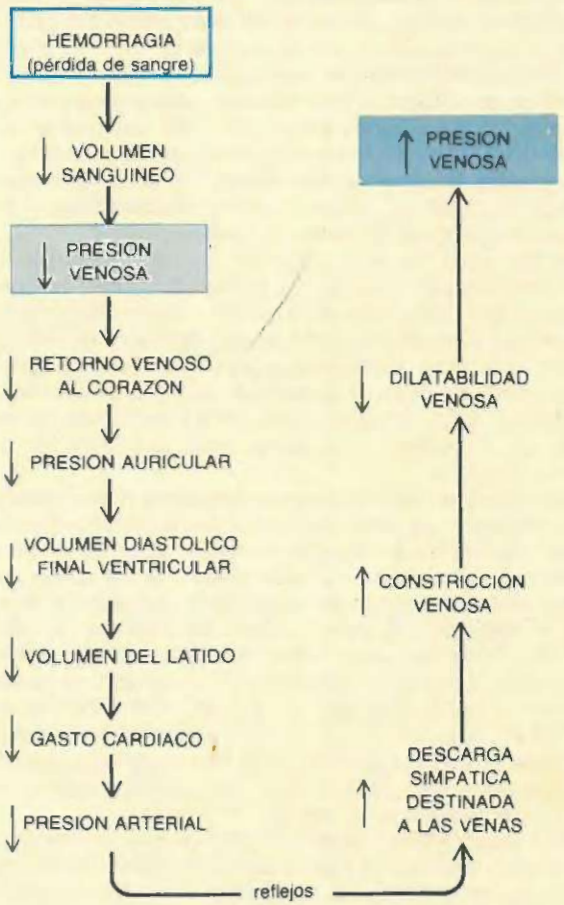


FIGURA 9-41
Función de la venoconstricción en el mantenimiento de la presión venosa durante la pérdida de sangre. La intensificación de la constricción venosa por aumento del tono del músculo liso devuelve la presión venosa disminuida hacia lo normal, sin alcanzar dicho nivel. Los reflejos comprometidos en esta respuesta se describirán posteriormente en este capítulo.

FIGURA 9-42
Principales factores que determinan la presión venosa y, por consiguiente, la presión auricular. La figura, según su diseño, indica la forma en que se incrementan la presión venosa y la presión auricular; la inversión de las flechas de los rectángulos indica la forma en que estas presiones pueden reducirse.

impele los contenidos abdominales y aumenta la presión abdominal. Las grandes venas que cruzan el abdomen se comprimen parcialmente con tal incremento de presión; esto facilita el desplazamiento de la sangre pero sólo en dirección al corazón, porque las válvulas venosas de las piernas impiden el reflujo. Simultáneamente disminuye la presión del pecho (tórax), y tal disminución se transmite pasivamente a las venas intratorácicas y a las aurículas derechas. El efecto neto es el de elevar el gradiente de presión entre la aurícula derecha y las venas que hay fuera del tórax; según esto, se amplía el retorno venoso al corazón.

En resumen (Figura 9-42), los efectos del tono del músculo venoso, de la bomba del músculo esquelético, y de la bomba respiratoria consisten en facilitar el retorno de la sangre al corazón. Como resultado neto, la presión auricular y, por ende, el débito cardíaco resultan determinados en gran parte por estos factores.

Efectos de la constricción venosa en la resistencia al flujo

Hemos visto que la disminución del diámetro de las venas aumenta la presión venosa, la cual incrementa el retorno venoso al corazón. Sin embargo, tal reducción aumenta asimismo la resistencia del flujo, fenómeno que retardaría el retorno venoso si el efecto de la constricción venosa en la resistencia no fuera tan pequeño que no se lo pudiera despreciar. Las venas tienen diámetros tan grandes que una ligera reducción de tamaño (el cual es de grandes efectos en la capacidad venosa) produce un aumento reducido en la resistencia. Es exactamente lo contrario de las arteriolas, las cuales son tan estrechas que en todo momento contienen poca sangre (Figura 9-40), y una reducción mayor causa poco efecto en el desplazamiento sanguíneo hacia el corazón, pero una disminución de diámetro, por pequeña que sea, produce un marcado aumento en la resistencia al flujo. El flujo de regreso al corazón tiende por lo tanto a ser obstaculizado por la constricción arteriolar, y acrecentado por la constricción venosa. Debe destacarse, sin embargo, que los aumentos de resistencia venosa de proporciones anormales, provenientes por ejemplo de una coagulación interna o de un tumor que comprime desde fuera, pueden obstaculizar notablemente el flujo sanguíneo. En tales condiciones, la sangre se acumula detrás de la lesión, se elevan las presiones de las venas pequeñas y de los capilares que drenan en la vena ocluida, aumenta la filtración capilar, y el tejido se vuelve edematoso, esto es, se hincha por el exceso de líquido intersticial.

Las válvulas venosas

Muchas venas del cuerpo, particularmente de los miembros, tienen válvulas que se cierran en tal forma que sólo permiten el flujo hacia el corazón (Figura 9-43). ¿Por qué son necesarias tales válvulas si el gradiente de presión creado por la contracción cardíaca desplaza la sangre siempre en dirección al corazón? Hemos visto la forma en que otras dos fuerzas, la bomba muscular y el movimiento inspiratorio, facilitan el flujo de la sangre venosa. Cuando estas fuerzas comprimen las venas, la sangre tendería a correr en ambas direcciones si no estuvieran allí las válvulas para impedir el reflujo. Como veremos, las válvulas desempeñan asimismo un papel decisivo en la compensación de los efectos causados por la postura erecta.

Linfáticos

Los linfáticos no forman, de suyo, parte del sistema circulatorio, sino más bien constituyen una ruta unidireccional del líquido intersticial a la sangre. En el hombre, el sistema linfático constituye una red amplia de vasos delgados semejantes a las venas. Se presentan como un grupo de capilares linfáticos ciegos que se encuentran en casi todos los órganos del cuerpo. Tales capilares son, en apariencia, permeables virtualmente a todos los elementos del líquido intersticial (incluyendo la proteína), los cuales se difunden o se filtran hacia el interior de ellos. La linfa, de color amarillo pálido, se desplaza a través de los vasos, los cuales convergen para formar vasos cada vez mayores. Finalmente, los mayores entre los vasos

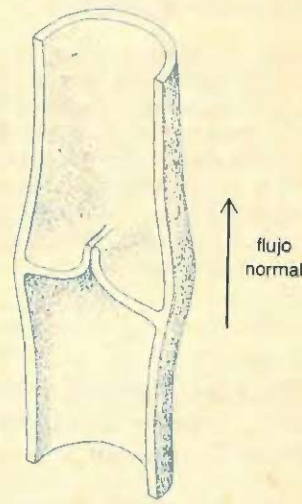


FIGURA 9-43
Válvula venosa normal. Cualquier tendencia hacia el reflujo juntaría inmediatamente las hojillas valvulares.

linfáticos drenan en las venas de la parte inferior del cuello. Así pues, los linfáticos acarrean el líquido desde el líquido intersticial hasta el interior de la sangre.

Funciones del sistema linfático

Retorno del exceso de líquido filtrado En una persona normal, la cantidad de líquido que cada día se filtra de los capilares es ligeramente superior a la cantidad reabsorbida. Tal exceso es devuelto a la sangre a través de los linfáticos. En parte por esta razón, el mal funcionamiento linfático conduce al aumento de líquido inersticial, o sea, al *edema*.

Retorno de la proteína a la sangre Los capilares del cuerpo tienen, en su mayoría, una ligera permeabilidad a la proteína, y según eso, hay una pérdida estable reducida de proteína que, proviniendo de la sangre, entra al líquido intersticial. La proteína regresa a través de los linfáticos. El rompimiento de este ciclo es, sin duda alguna, la causa más importante del edema que se observa claramente en los pacientes aquejados de mal funcionamiento linfático. Dado que de los capilares se pierde normalmente (en pequeñas cantidades) la proteína, la falla de los linfáticos en la tarea de su remoción le permite a la concentración intersticial de proteína aumentarse hasta el nivel de la del plasma. Dicha falla reduce o elimina la diferencia de concentración proteica y, por consiguiente, la diferencia de concentración acuosa a través de la pared capilar, y permite el desplazamiento neto de ciertas cantidades de líquido que salen del capilar y entran al espacio intersticial.

Funciones específicas del transporte Además de estas funciones no-específicas del transporte, los linfáticos suministran, asimismo, la vía por la cual llegan ciertas sustancias específicas a la sangre. La más importante es la grasa absorbida del tracto gastrointestinal. Es probable que ciertas hormonas de alto peso molecular lleguen a la sangre a través de los linfáticos.

Nódulos linfáticos Además de sus funciones de transporte, el sistema linfático desempeña un papel decisivo en las defensas del cuerpo contra la enfermedad. Esta función, en que median los nódulos linfáticos ubicados a lo largo de los vasos linfáticos, se explica en el Capítulo 15.

Mecanismo del flujo linfático

¿Cómo se desplaza la linfa sin un corazón que la impulse? La mejor explicación que se conozca actualmente es la de que el fljujo linfático depende ante todo de fuerzas que se hallan fuera de los vasos, por ejemplo, de la acción de bombeo de los músculos mediante la cual desaguan los linfáticos, y de los efectos de la respiración en las presiones de la caja torácica. Dado que los linfáticos tienen válvulas semejantes a las de las venas, las presiones externas permitirían tan sólo un flujo unidireccional.

SECCION C
INTEGRACION DE LA FUNCION CARDIOVASCULAR: REGULACION DE LA PRESION ARTERIAL SISTEMICA

En el Capítulo 5 explicamos los elementos fundamentales de todos los sistemas de control reflejo: (1) la variable del ambiente interno sujeta a regulación, esto es, mantenida relativamente constante, y los receptores sensibles a ella; (2) las vías aferentes que pasan la información recibida de los receptores, al (3) centro de control que integra los diferentes estímulos aferentes; (4) las vías eferentes que controlan la actividad de (5) los órganos efectores cuya salida sube o rebaja el nivel de la variable regulada. En tales términos se explicarán el control e integración de la función cardiovascular. *La variable principal sujeta a regulación es la presión sistémica de la sangre arterial*. El papel central de la presión arterial y el valor de adaptación del hecho de mantenerla relativamente constante deben quedar claros con la exposición siguiente.

Presión arterial, débito cardíaco y resistencia arteriolar

En todo momento debe mantenerse, de la manera más completa, un flujo sanguíneo adecuado a través de los órganos vitales (cerebro y corazón); el cerebro, por ejemplo, sufre un daño irreversible con 3 min de isquemia. Por el contrario, muchas áreas del cuerpo, por ejemplo, el tracto gastrointestinal, el riñón, el músculo esquelético y la piel pueden soportar reducciones moderadas de flujo sanguíneo por períodos mayores de tiempo, y aún reducciones graves con tal que duren sólo pocos minutos. La presión sanguínea arterial media es la fuerza impulsora del flujo sanguíneo a través de todos los órganos. La distribución del flujo, esto es, el flujo real a través de los diversos órganos a cualquier presión arterial dada, depende primordialmente de los radios de las arteriolas de cada lecho vascular. No se ha insistido hasta aquí en una relación decisiva, aunque está implícita en la ecuación básica de presión-flujo; estos dos factores, la presión arterial y la resistencia arteriolar, *no* son variables independientes; *la resistencia arteriolar es uno de los principales factores determinantes de la presión arterial*. Puede ilustrarse esto con el modelo mecánico sencillo de la Figura 9-44. Una bomba impele el líquido hacia el interior de un cilindro a una tasa de 1 litro/min; en estado estable, el líquido sale del cilindro a través de los tubos de salida a una tasa de 1 litro/min, y la altura de la columna del líquido, que es la presión impulsora del flujo de salida, permanece estable. Suponiendo que los radios de los tubos regulables de salida son todos iguales, de tal manera que los flujos correspondientes sean iguales, perturbamos el estado estable al aflojar la abrazadera del tubo de salida 1, aumentando así su radio, reduciendo su resistencia, y aumentando su flujo. El flujo total de salida del sistema pasa ahora de 1 litro/min, el líquido que sale supera en cantidad al que entra a través de la bomba, y empieza a decrecer la altura de la columna del líquido. En otros términos, un cambio operado en la resistencia al flujo de salida debe producir cambios en la presión del depósito (a menos que se ponga en juego algún mecanismo compensatorio). Al declinar la presión, disminuye la tasa del flujo de salida de todos los tubos. Por último, en el ejemplo del caso, se alcanza un nuevo estado estable cuando la presión del depósito es suficientemente baja para causar tan sólo un flujo de salida de 1 litro /min, a pesar de la disminución de resistencia del tubo 1.

Este análisis puede aplicarse al sistema cardiovascular equiparando la bomba al corazón, el depósito a las arterias, y los tubos del flujo de salida a los diversos lechos arteriolares. Una analogía de la apertura del tubo de salida 1 la constituye el ejercicio; durante éste, se dilatan las arteriolas del músculo esquelético, ante todo por razón de la hiperemia activa, con lo cual disminuye la resistencia. Si el débito cardíaco y los diámetros arteriolares de todos los lechos vasculares permanecen inalterados, el aumento producido en la salida de las arteriolas del músculo esquelético causa una disminución en la presión arterial. Esto, a su vez, disminuye el flujo a través de todos los órganos del cuerpo, incluyendo el cerebro y el corazón. Indudablemente, aún los músculos que están en

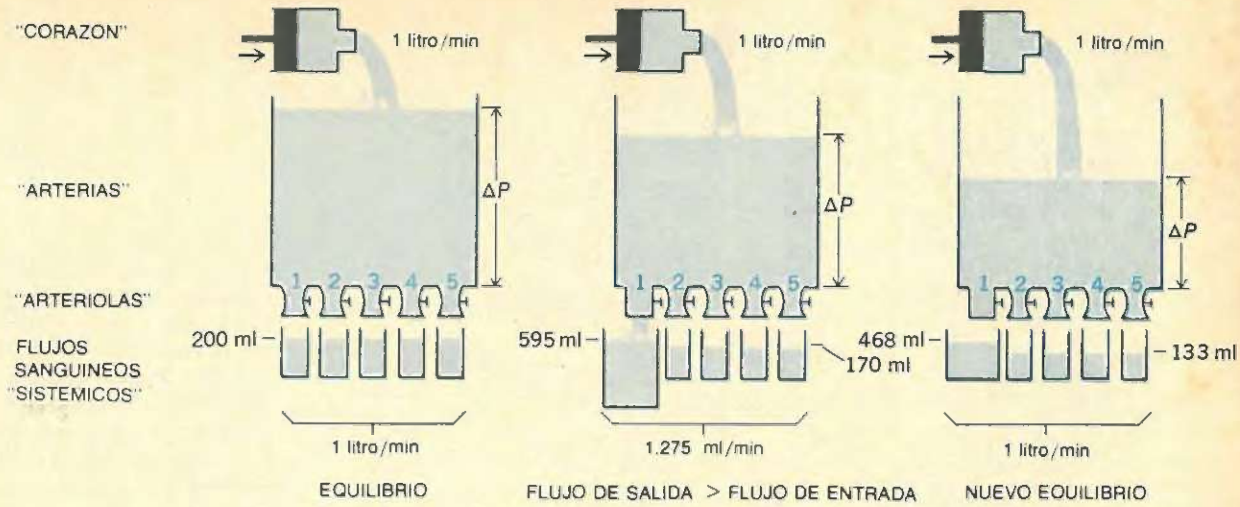


FIGURA 9-44
Modelo que ilustra la dependencia de la presión sanguínea arterial respecto de la resistencia arteriolar: presenta los efectos causados en la presión arterial y flujo sistémico por la dilatación de un lecho arteriolar, en el caso de no presentarse reajustes compensatorios. La figura central ilustra un estado transitorio, antes de ocurrir un nuevo equilibrio. En cierto aspecto, la ilustración de este modelo causa confusión, en cuanto el depósito que allí aparece contiene una gran cantidad de sangre. En efecto, como lo hemos visto, el volumen de sangre de las arteriolas es realmente pequeño.

ejercicio sufren una reducción del flujo (por debajo del que se observa inmediatamente después de la dilatación de aquéllos), al decaer la presión arterial. Así pues, la única manera de garantizar el flujo esencial a los órganos vitales, y el flujo adicional al músculo en ejercicio, es la prevención de la caída de la presión arterial.

Esto puede llevarse a cabo cambiando el débito cardíaco o los radios de los demás lechos vasculares arteriolares, o ambas cosas. Puede apreciarse la forma en que contribuyen estos factores regresando a la Figura 9-44. Cuando se afloja el tubo de salida 1, ¿cómo puede evitarse que rebaje la altura de la columna de líquido del depósito, esto es, la presión impulsora? La Figura 9-45 demuestra la primera posibilidad importante, a saber, la de ligar simultáneamente uno o más de los tubos de salida, del 2 al 5. Esto compensa parcialmente la disminución de resistencia del tubo 1, y puede hacerse volver al punto normal la resistencia que presentan todos los tubos al flujo de salida. El flujo total permanece por lo tanto cercano a 1 litro/min; naturalmente, la distribución del flujo es tal que se aumenta el flujo del tubo 1 y se disminuye el de todos los demás. Si, por alguna razón, el tubo 5 es declarado vía vital cuyo flujo nunca deba alterarse, pueden lograrse siempre las regulaciones en los tubos 1 al 4.

Aplicado al cuerpo, este proceso es evidentemente análogo al del control de la resistencia vascular total. Cuando, durante el ejercicio, se dilatan las arteriolas del músculo esquelético, puede mantenerse todavía la resistencia total de todos los lechos vasculares si se recogen las arteriolas de otros órganos, tales como los riñones y el tracto grastrointestinal, los cuales pueden fácilmente sufrir reducciones moderadas del flujo, al menos por períodos cortos de tiempo. Permanecen por el contrario inalteradas las arteriolas del cerebro y el corazón, garantizando así el constante suministro sanguíneo cerebral. (Debe ser ya clara la importancia de la ausencia de activación significativa de las fibras vasoconstrictoras simpáticas que van a las arteriolas del cerebro y el corazón).

Este tipo de juego de resistencia puede compensarse, sin embargo, hasta cierto punto. Obviamente, si se abre mucho el tubo 1, ni aún la obturación total de los demás tubos alcanza a compensar en forma completa. Más aún, si se prolonga tal obturación, la ausencia de flujo ha de causar grave daño a los tejidos. Debe haber, por lo tanto, un segundo mecanismo compensatorio: el aumento del flujo de entrada mediante la intensificación de la actividad de la bomba (Figura 9-46). Cuando se ensancha el tubo 1 y se aumenta el flujo total de salida, puede mantenerse completamente la columna del de-

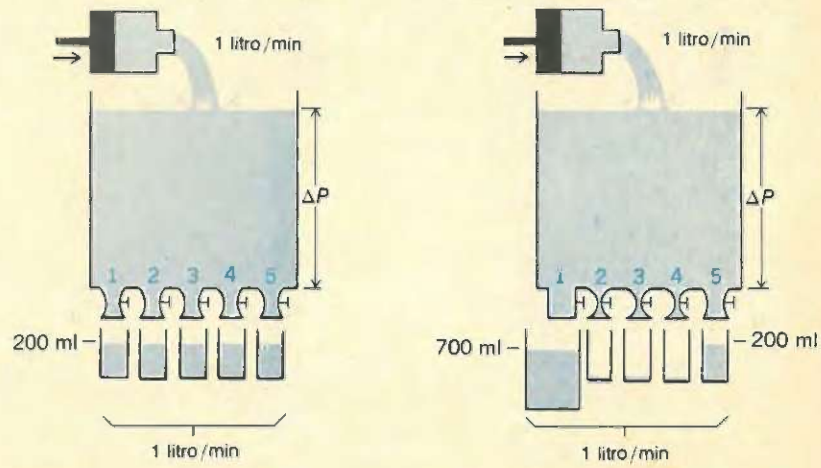


FIGURA 9-45
Compensación de la dilatación de un lecho vascular mediante la constricción de otros. Cuando se abre el tubo de salida 1, se comprimen simultáneamente los tubos del 2 al 4, de tal manera que permanecen constantes, la resistencia *total* al flujo de salida, la tasa total de vaciado y la presión del depósito.

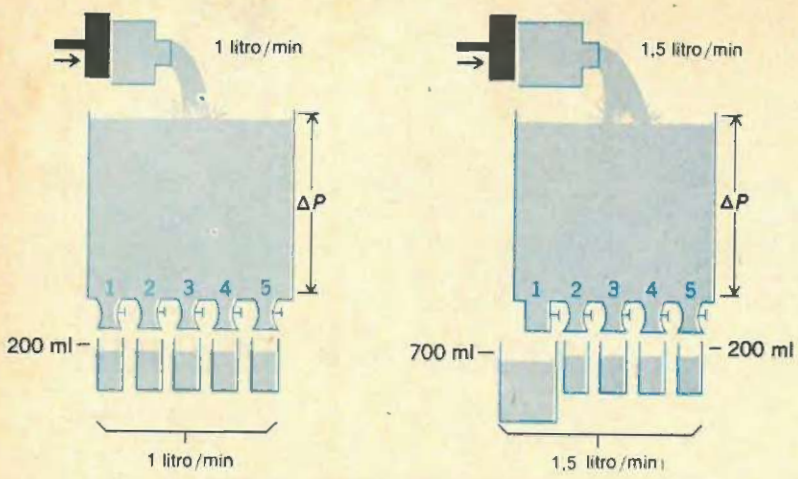


FIGURA 9-46
Compensación de la dilatación mediante el incremento de la salida de la bomba. Al dilatar el tubo de salida 1 disminuye la resistencia total y aumenta la tasa total de salida. Simultáneamente se incrementa la salida de la bomba precisamente en la misma cantidad, de tal manera que la presión del depósito permanece constante.

pósito aumentando simultáneamente el flujo de entrada, procedente de la bomba. Así pues, en el nuevo punto de equilibrio, son todavía iguales los flujos totales de salida y de entrada, la presión del depósito permanece inalterada, no se modifica el flujo de salida a través de los tubos 2 al 5, y todo el aumento en el flujo de salida ocurre en el tubo 1. Haciendo la aplicación al cuerpo, debe ser evidente que cuando se dilatan los vasos sanguíneos, puede mantenerse constante la presión arterial estimulando el corazón para que incremente el débito cardíaco. *Así pues, la regulación de la presión arterial además de garantizar el suministro sanguíneo a los órganos vitales suministra también un medio de coordinar el débito cardíaco con las demandas totales de los tejidos.*

En resumen, la regulación de la presión sanguínea arterial se lleva a cabo mediante el control tanto del débito cardíaco como de la resistencia arteriolar. En la Figura 9-47 se observan ambos mecanismos simultáneamente en acción.

En este momento resulta ya posible formalizar estas relaciones cualitativas con respecto a todo el sistema cardiovascular, valiéndonos de la ecuación básica de presión-flujo. El flujo, a través de cualquier tubo, es directamente proporcional al gradiente depresión entre los extremos del tubo, e inversamente proporcional a la resistencia.

$$\text{Flujo} = \frac{\Delta P}{R}$$

Reorganizando los términos en forma algebraica, tenemos:

$$\Delta P = \text{flujo} \times R$$

Esta es simplemente otra manera de considerar la misma ecuación, forma que demuestra claramente la dependencia de la presión respecto del flujo y la resistencia que acabamos de explicar utilizando nuestros modelos. Por ser el árbol vascular una serie cerrada continua de tubos, esta ecuación es valedera para todo el sistema, o sea, a partir de la iniciación de la aorta hasta la última parte de la vena cava, en la propia entrada al corazón. Por lo tanto:

Flujo = débito cardíaco
ΔP = presión aórtica media − presión tardía de la vena cava
R = resistencia total

donde resistencia total significa la suma de las resistencias de todos los vasos del árbol vascular sistémico. Lo cual se denomina generalmente *resistencia periférica total.*

Dado que la presión tardía de la vena cava se acerca mucho a 0 mm Hg, la fórmula

ΔP = presión aórtica media − presión tardía de la vena cava,
puede reducirse a
ΔP = presión aórtica media − 0
ó
ΔP = presión aórtica media

Más aún, dado que la presión media es esencialmente igual en la aorta y en todas las grandes arterias, el término presión de la ecuación se reduce a

ΔP = presión arterial media

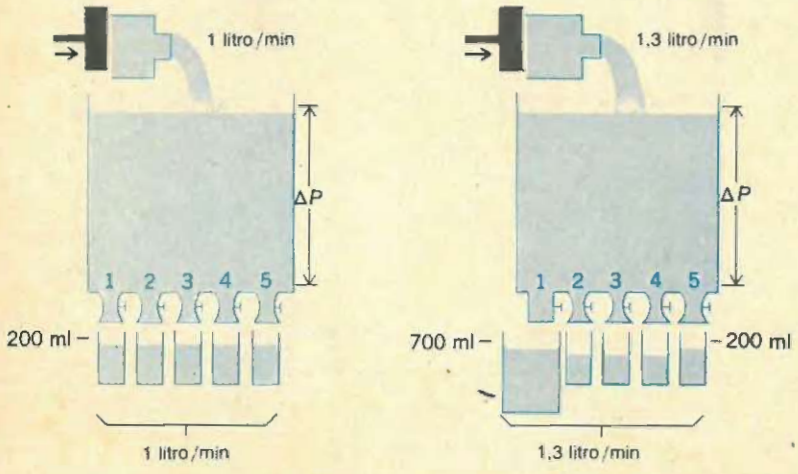


FIGURA 9-47
Compensación de la dilatación de un lecho vascular mediante una combinación de aumentos en la salida de la bomba y en la constricción de otros lechos vasculares; aparecen combinados los ajustes compensatorios de las Figuras 9-45 y 9-46.

La ecuación de presión-flujo para todo el árbol vascular es entonces:

Presión arterial media
= débito cardíaco × resistencia periférica total

Recuérdese que las arterias y las venas son tan amplias que contribuyen en poco a la resistencia periférica total. Los sitios principales de resistencia son las arteriolas. Los capilares presentan también una resistencia considerable pero no tienen músculo, y su diámetro refleja primordialmente el de las arteriolas que los abastecen. Por estas razones es conveniente considerar los cambios que se producen en el radio arteriolar virtualmente como el único determinante de las variaciones que se presentan en la resistencia periférica total.[1] Así pues, la ecuación establece de manera formal y cuantitativa las relaciones básicas descritas anteriormente, a saber, que *la presión sanguínea arterial puede aumentarse, o incrementando el débito cardíaco, o acrecentando la resistencia periférica total.*

Esta ecuación es la fundamental de la fisiología cardiovascular. Dadas dos cualesquiera de las variables, puede calcularse la tercera. Por ejemplo, estamos ya en posibilidad de explicar por qué la presión arterial pulmonar es mucho más baja que la presión arterial sistémica (Figura 9-15). El flujo sanguíneo por minuto, esto es, el débito cardíaco a través de las arterias pulmonares y sistémicas, es naturalmente el mismo; por lo tanto, las presiones pueden diferir únicamente si hay diversidad de resistencias. Así pues, las arteriolas pulmonares deben ser más amplias y ofrecer mucho menor resistencia al flujo que las arteriolas sistémicas. En otros términos, la resistencia vascular pulmonar total es inferior a la resistencia periférica sistémica total. Esto permite que la circulación pulmonar funcione como un sistema de baja presión.

La Figura 9-48 presenta el gran esquema de los mecanismos efectores y vías eferentes, que regulan la presión arterial sistémica. En esta información no hay nada nuevo pues todo se había presentado ya en las figuras anteriores. El lector puede ya apreciar la forma en que se coordinan la función del corazón y la de los diversos segmentos vasculares para lograr dicha regulación. Un cambio producido en cualquiera de las variables, sin mutación alguna en las restantes, originará como lo indica la figura, un cambio en la presión arterial media, con la alteración ya del débito cardíaco ya de la resistencia periférica total. Y a la inversa, cualquiera de tales desviaciones que se produzca en la presión arterial media puede ser eliminada por la alteración refleja de alguna otra variable. Es claro, según la figura, que el control reflejo del débito cardíaco y de la resistencia periférica comprende primordialmente (*1*) nervios simpáticos que van al corazón, arteriolas, y venas, (2) nervios parasimpáticos que van al corazón, y (3) liberación de epinefrina por parte de la médula suprarrenal. En cierto sentido, hemos enfocado la regulación de la presión arterial al revés, en cuanto en las secciones pasadas se ha hecho la descripción de los sitios efectores (corazón, arteriolas, venas) y de las vías motoras (sistema nervioso autónomo). Debemos completar ahora los reflejos mediante la explicación de los sistemas de registro (receptores y vías aferentes que van al cerebro) y de los centros cerebrales de control.

Centros cerebrales de control cardiovascular

El centro primario de control cardiovascular se encuentra en el bulbo, que es el primer segmento del cerebro, situado encima de la médula espinal. Los axones de las neuronas que comprende este centro hacen conexiones sinápticas con las neuronas autónomas, y a través de tales conexiones ejercen un influjo de dominio sobre ellas. El centro cardiovascular bulbar es absolutamente esencial para la regulación de la presión sanguínea. Las neuronas bulbares correspondientes se dividen a veces en centros cardíacos y vasomotores, que se subdividen luego y se clasifican, pero por constituir realmente estas áreas redes difusas de neuronas altamente interconectadas, preferimos llamar toda el área *centro cardiovascular bulbar.*

Un aspecto importante de su función es la de la inervación recíproca. La distribución sináptica de los axones bulbares y la entrada a sus cuerpos celulares son tales que cuando se estimulan los nervios parasimpáticos que van al corazón, se inhiben por lo general simultáneamente los nervios simpáticos que van al corazón como también los que van a las arteriolas y a las venas (Figura 9-49). Y a la inversa, la inhibición parasimpática y la estimulación simpática se provocan por lo común en forma simultánea.[2] Este patrón es importante porque hay siempre alguna descarga continua de nervios autónomos. Puede por lo tanto reducirse la frecuencia cardíaca mediante dos eventos simultáneos: inhibición de la actividad simpática que va al nódulo SA, y aumento de la actividad parasimpática que va al nódulo SA. La inversa es asimismo valedera para la aceleración del corazón. Por el contrario, tan sólo las fibras simpáticas inervan significativamente el músculo ventricular mismo, y el músculo liso arteriolar y venoso. Sin embargo, la actividad muscular puede reducirse todavía por debajo del nivel normal mediante la inhibición de la actividad simpática básica.

Otras áreas del cerebro, particularmente del hipotálamo, tienen un influjo importante en la presión sanguínea, pero hay buenas razones para creer que la mayoría de ellas ejercen sus efectos a través de los centros bulbares; es decir, los impulsos nerviosos procedentes de ellas descienden al bulbo, y a través de conexiones sinápticas alteran la descarga de las neuronas bulbares primarias. Es a través de estas vías por donde factores tales como el hambre, el dolor, la ira, la temperatura corporal, y muchos otros pueden alterar la presión sanguínea. Hay una excepción importante: las fibras vasodilatadoras simpáticas que van a las arteriolas del músculo esquelético aparentemente no están controladas por los centros bulbares, pero se hallan bajo el influjo directo de las vías neurónicas que se originan en la corteza cerebral y el hipotálamo. Esta vía y las vasodilatadoras simpáticas se activan únicamente durante el ejercicio y la tensión, y no desempeñan papel alguno en ninguna de las muchas otras respuestas cardiovasculares.

Receptores y vías aferentes

Debemos explicar ahora el último eslabón de la regulación de la presión arterial, a saber, los receptores y vías aferentes que

[1] Como ya se explicó, los cambios que se presentan en la viscosidad de la sangre pueden contribuir asimismo al cambio de resistencia al flujo.

[2] Estas generalizaciones constituyen simplificaciones exageradas. Hay un grado considerable de separación en el control de la descarga simpática y parasimpática, según las circunstancias precisas que provocan los reflejos.

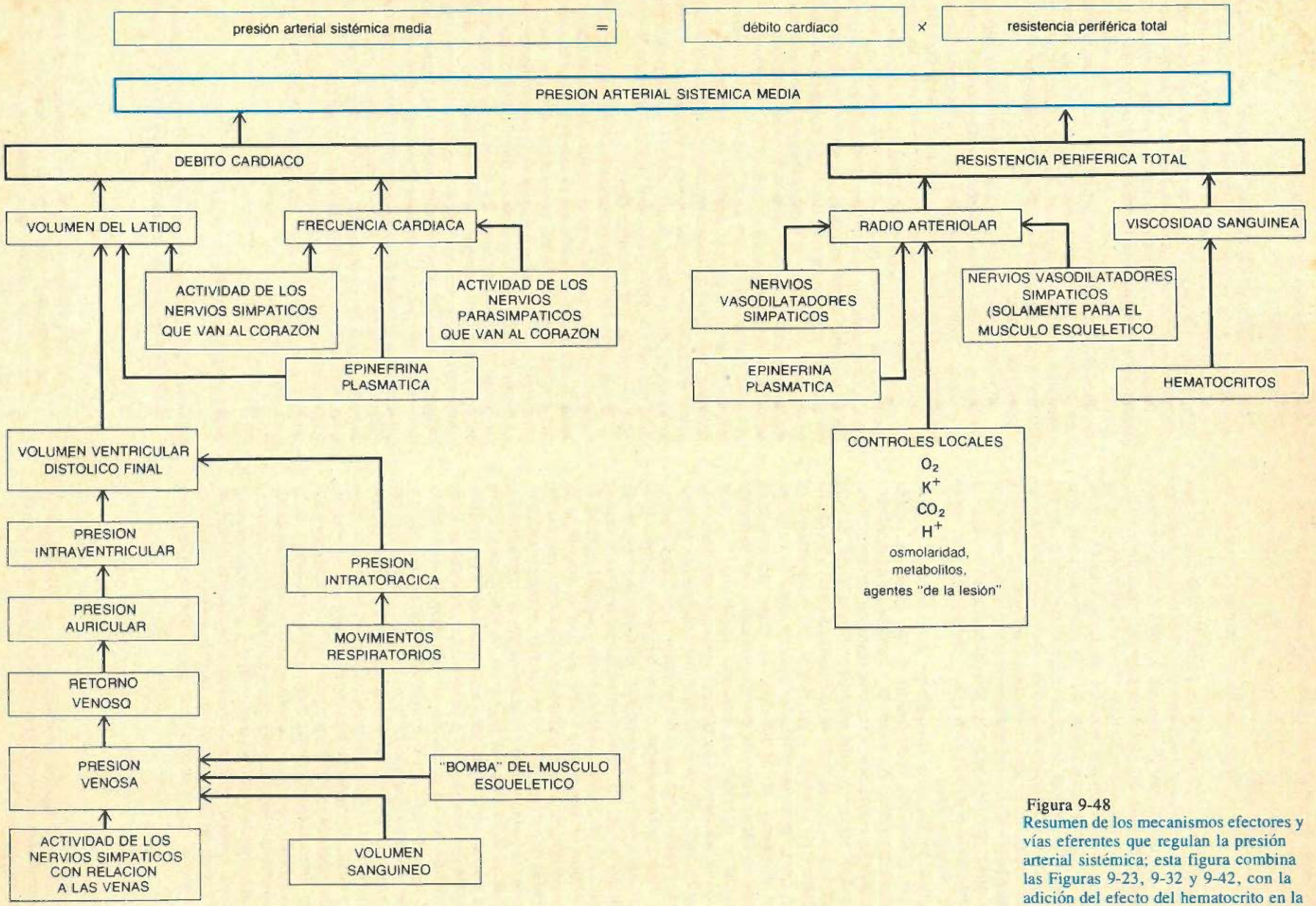


Figura 9-48
Resumen de los mecanismos efectores y vías eferentes que regulan la presión arterial sistémica; esta figura combina las Figuras 9-23, 9-32 y 9-42, con la adición del efecto del hematocrito en la resistencia.

llevan información a los centros bulbares. Los más importantes de éstos son los *barorreceptores arteriales*.

Barorreceptores arteriales

Es apenas lógico que los reflejos, que regulan en forma homeostática la presión arterial, se originen primordialmente en receptores que están dentro de las arterias y son sensibles a la presión. En la parte superior del cuello, cada una de las arterias principales (carótidas) que abastecen el cerebro se divide en dos arterias menores. A nivel de tal bifurcación, la pared de la arteria es más delgada de lo común, y contiene gran número de ramificaciones, esto es, terminaciones nerviosas vitiformes (Figura 9-50). Esta parte reducida de la arteria se denomina *seno carotídeo*. Allí, las terminaciones nerviosas son, en apariencia, altamente sensibles al estiramiento o torcimiento; dado que el grado de estiramiento de las paredes se relaciona directamente con la presión que hay dentro de la arteria, el seno carotídeo sirve realmente de receptor de presión (*barorreceptor*). Las terminaciones nerviosas se juntan para formar neuronas aferentes que viajan al bulbo, donde eventualmente hacen sinapsis con las neuronas del centro cardiovascular. Un área funcionalmente similar a los senos carotídeos, que se encuentra en el arco de la aorta, constituye un segundo barorreceptor importante.

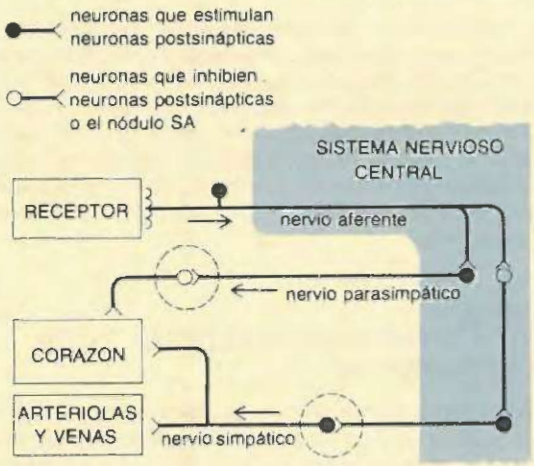


FIGURA 9-49
Inervación recíproca del control del sistema cardiovascular. La entrada aferente que estimula los nervios parasimpáticos que van al corazón, inhibe simultáneamente los nervios simpáticos que van al corazón, las arteriolas y las venas.

Los potenciales de acción registrados en fibras aferentes individuales procedentes del seno carotídeo (Figuras 9-50 y 9-51) demuestran el patrón de respuestas procedente de estos receptores. En la Figura 9-50, se controló artificialmente la presión arterial, dentro del seno carotídeo. A una presión no-pulsátil, estable, de 100 mm Hg, hay una tasa tónica de descarga por parte del nervio. Dicha tasa de fuego puede disminuirse o incrementarse mediante la reducción o elevación de la presión arterial, respectivamente. Nótese que la fibra no presenta fatiga o adaptación. La Figura 9-51 ilustra el mismo tipo de experimento, a excepción de que se utiliza perfusión pulsátil. Los barorreceptores arteriales son sensibles no sólo a la presión arterial media sino también a la presión del pulso, lo cual da un grado más de sensibilidad a la regulación de la presión sanguínea, puesto que los cambios pequeños que se presentan en ciertos factores importantes (tales como el volumen sanguíneo) causan cambios en la presión del pulso, antes que lleguen a ser suficientemente graves como para afectar la presión media.

De esta manera queda completa nuestra descripción del reflejo principal de regulación de la presión sanguínea (Figura 9-51); un aumento en la presión arterial incrementa la tasa de descarga del seno carotídeo y de los barorreceptores del arco aórtico; estos impulsos ascienden por los nervios aferentes al bulbo, y a través de conexiones sinápticas apropiadas con las neuronas de los centros cardiovasculares bulbares, inducen (*1*) pérdida de frecuencia cardíaca, dados el aminoramiento de la descarga simpática y la intensificación de la descarga parasimpática, (*2*) disminución de la contractilidad del miocardio, dada la actividad simpática atenuada, (*3*) dilatación arteriolar por razón de la declinación de la descarga simpática en el músculo liso arteriolar, y (*4*) dilatación venosa, dada la baja de descarga simpática en el músculo liso. El resultado neto es una reducción del débito cardíaco (tanto de la frecuencia cardíaca como del volumen del latido), atenuación de la resistencia periférica, y regreso de la presión sanguínea al nivel normal.

Otros barorreceptores

Otras partes del árbol vascular contienen terminaciones nerviosas sensibles al estiramiento, a saber, otras arterias superiores, las grandes venas, y las paredes cardíacas mismas. Parecen funcionar como el seno carotídeo y el arco aórtico, en

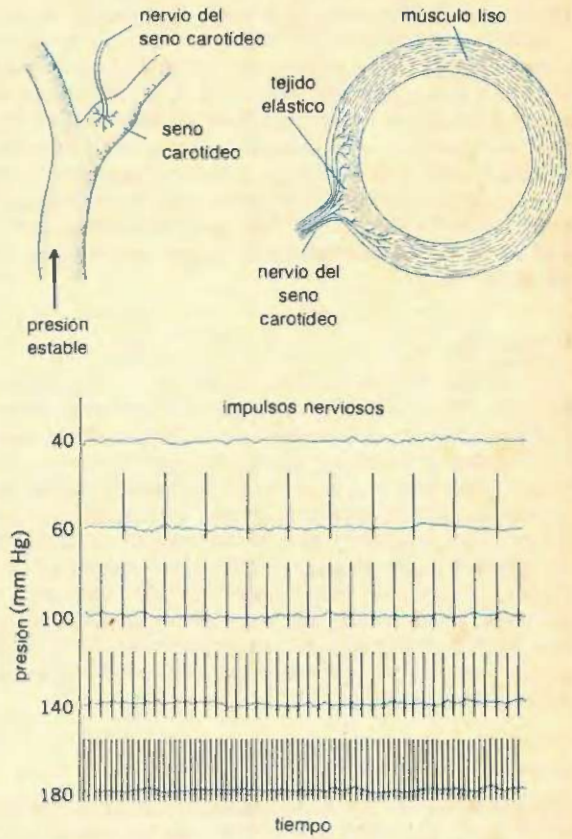


FIGURA 9-50
Potenciales de acción registrados en el nervio del seno carotídeo durante una perfusión no-pulsátil, o sea estable, de una arteria carótida aislada. La descarga de los barorreceptores alcanza frecuencias cada vez mayores, a medida que la presión aumenta. (*Adaptado de Rushmer.*)

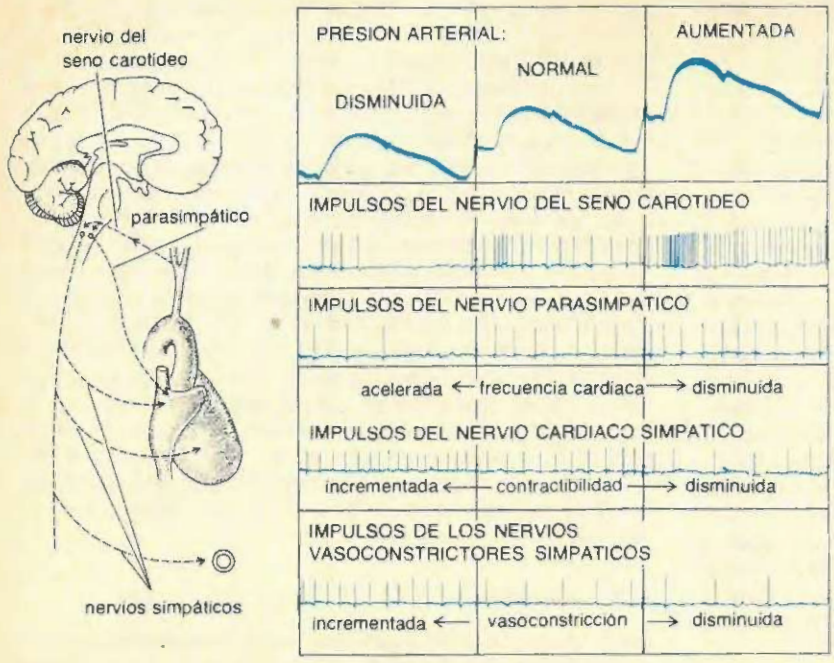


FIGURA 9-51

Reflejos del seno carotídeo: son los reflejos más importantes en la regulación de la presión sanguínea. Un aumento en la presión arterial causa un incremento en la frecuencia de descarga de los barorreceptores del seno carotídeo, lo cual conduce a una estimulación refleja de los nervios parasimpáticos que van al corazón, arteriolas y venas; el resultado neto es una disminución en el débito cardíaco y resistencia periférica; estos dos factores producen una disminución de la presión arterial. Los eventos opuestos ocurren precisamente como respuesta a una disminución de la presión sanguínea. (*Adaptado de Rushmer.*)

cuanto las pocas cuya actividad eléctrica se ha registrado presentan aumento en las tasas de descarga con el incremento de presión. Mediante estos receptores, el bulbo se mantiene constantemente informado acerca de la presión venosa y auricular, y se logra un grado más de sensibilidad. Así pues, una ligera disminución en la presión auricular empieza a proporcionar facilitación al sistema nervioso simpático, aún antes que el cambio llegue a ser suficiente para rebajar el débito cardíaco y la presión arterial, en medida tal que los puedan detectar los barorreceptores arteriales. Como veremos en el Capítulo 11, los barorreceptores auriculares son particularmente importantes para el control del sodio y agua del cuerpo.

Quimiorreceptores

Las arterias aórtica y carótida contienen estructuras especializadas, primordialmente sensibles a las concentraciones de oxígeno arterial, pero también a las de bióxido de carbono y ion hidrógeno. Puesto que estos receptores son mucho más importantes para el control de la respiración, se los describe en el Capítulo 10, pero ellos envían así mismo información a los centros cardiovasculares bulbares, y el resultado consiste en que la presión sanguínea tiende a aumentarse en forma refleja por disminución del oxígeno arterial. Los cambios que se presentan en el bióxido de carbono y en las concentraciones de ion hidrógeno alteran también en forma refleja la presión sanguínea, pero los efectos son reducidos y las vías realmente complejas.

Resumen

Los centros de control cardiovascular bulbar son verdaderos centros integradores que reciben de los barorreceptores, quimiorreceptores, receptores sensitivos periféricos de toda clase (del dolor, del frío, etc.), y de muchos centros cerebrales superiores, particularmente del hipotálamo, una gran variedad de información. No sorprende por lo tanto que en todo momento la presión arterial refleje la respuesta resultante, a todos estos estímulos. La ira repentina aumenta la presión; el terror puede en realidad causar hipotensión (presión sanguínea baja) suficientemente acentuada para producir el desvanecimiento, pero tal complejidad no debe oscurecer la generalización importante de que la regulación primordial de la presión arterial es ejercida por los barorreceptores, especialmente por los del seno carotídeo y arco aórtico. Otros estímulos pueden en alguna forma alterar de minuto a minuto la presión, pero en una persona normal los barorreceptores mantienen la presión arterial media dentro de límites realmente estrechos.

SECCION D: PATRONES CARDIOVASCULARES EN LA SALUD Y EN LA ENFERMEDAD

Para demostrar la forma en que se integran los elementos cardiovasculares que hemos estado exponiendo, examinamos ahora las respuestas de toda la circulación sistémica a cierta variedad de estados normales y patológicos. La mayoría de los hechos y conceptos necesarios le son ya familiares al lector.

Hemorragia e hipotensión

La disminución en el volumen sanguíneo causada por la hemorragia produce una caída en la presión sanguínea (*hipotensión*), por razón de la secuencia de eventos anteriormente presentados en la Figura 9-41. Las consecuencias más graves de la baja de presión son el flujo reducido de la sangre que va al cerebro y al músculo cardíaco. Los mecanismos compensatorios que restablecen la presión arterial al nivel normal aparecen resumidos en la Figura 9-52; sus efectos pueden apreciarse, en la mejor de las formas, por los datos de la Tabla 9-3. El flujo renal es todavía más bajo 5 min después de la hemorragia a pesar del mejoramiento de presión arterial, pero recuérdese que uno de los mecanismos compensatorios importantes es el del aumento de constricción arteriolar en muchos órganos; así pues, el flujo renal se reduce a fin de mantener la presión sanguínea arterial y, por ende, el flujo sanguíneo cerebral y cardíaco.

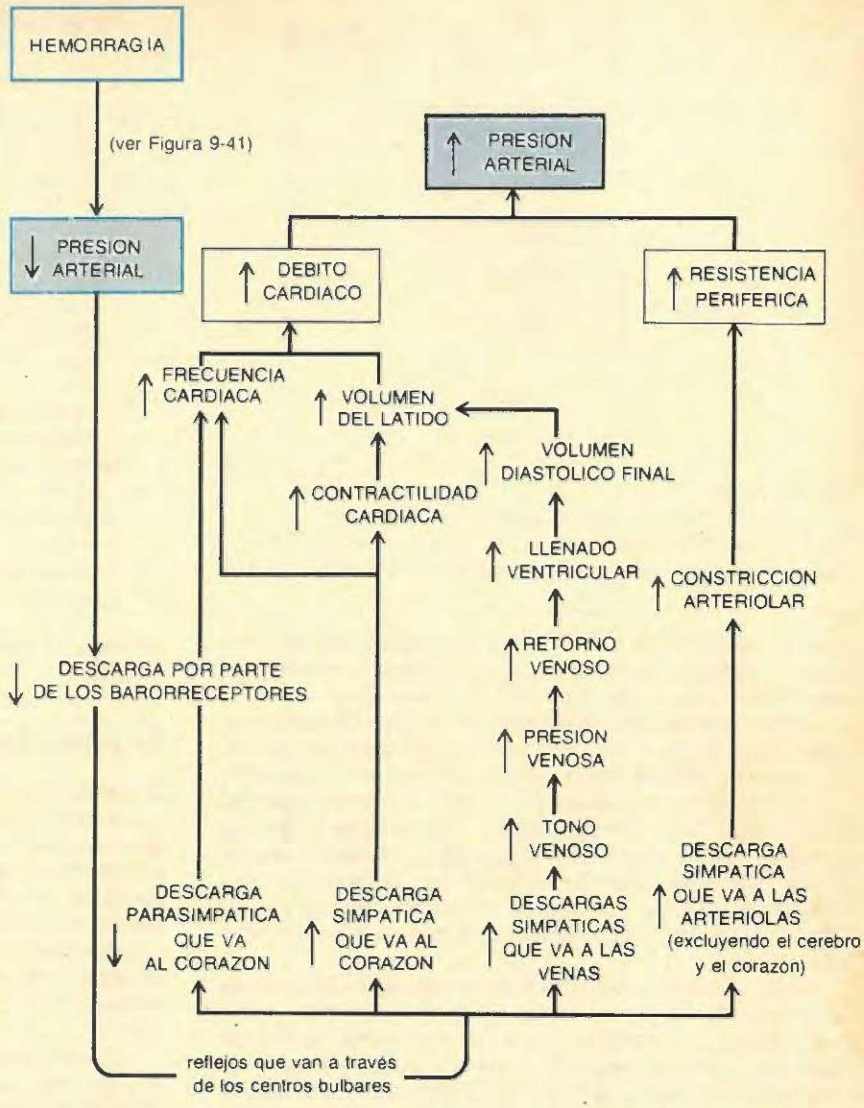


FIGURA 9-52
Mecanismos reflejos mediante los cuales la presión sanguínea, disminuida a consecuencia de una pérdida sanguínea, es devuelta a lo normal. Los mecanismos compensatorios no restablecen la presión completamente hasta el nivel normal.

Un segundo mecanismo compensatorio importante que implica intercambio capilar de líquido resulta tanto de la disminución de presión sanguínea como del aumento de constricción arteriolar (Figura 9-53). De esta menera, el evento inicial–pérdida de sangre y aumento de volumen sanguíneo–se compensa en gran parte con el movimiento del líquido intersticial hacia el interior del sistema vascular. Indudablemente, como aparece en la Tabla 9-4, varias horas después de una hemorragia moderada, el volumen sanguíneo puede virtualmente restablecerse a su nivel normal.

Toda la compensación se debe a la expansión del volumen plasmático; la operación de reemplazar los eritrocitos perdidos requiere días. Nótese que gran parte de la albúmina perdida en la hemorragia se reemplaza mediante la síntesis de proteína nueva (por parte del hígado). Este fenómeno es de gran importancia para la expansión del volumen plasmático, como puede observarse al considerar el equilibrio capilar de filtración-absorción (Figura 9-38). Al disminuir la presión hidrostática capilar a consecuencia de la hemorragia, el líquido intersticial entra al plasma; dicho líquido, sin embargo, virtualmente no contiene ninguna proteína, de tal manera que su aumento diluye las proteínas plasmáticas e incrementa la concentración acuosa del plasma. La reducción resultante de la diferencia de concentración acuosa entre los capilares y el líquido intersticial impide la reabsorción ulterior de líquido, e impediría la expansión compensatoria completa si no fuera por la síntesis rápida de la nueva proteína plasmática que reduce a un mínimo esta caída en la concentración proteica, de tal manera que el desplazamiento del líquido intersticial puede continuar. No se sabe qué estimula el hígado para que sintetice proteína nueva. Debemos destacar que este mecanismo capilar solamente ha *redistribuido* el líquido extracelular; la sustitución final del plasma que pierde el cuerpo implica el control de la ingestión de líquido y función renal, operaciones que se expondrán en el Capítulo 11.

Los mecanismos compensatorios que se acaban de explicar son de gran eficiencia; las pérdidas hasta de 1 a 1,5 litros de sangre (aproximadamente el 20 por ciento del volumen sanguíneo total) pueden soportarse apenas con una ligera reducción de la presión arterial media. Cuando se presentan pérdidas mayores puede precipitarse una hipotensión grave (*shock*); si se prolonga por varias horas, el "shock" llega a ser irreversible; la persona muere aún después de varias transfusiones de sangre y otros recursos terapéuticos apropiados. El "shock" irreversible se manifiesta cuando se agotan los recursos compensatorios; en esta forma, una persona que pasa varias horas en condiciones de "shock" benigno puede presentar repentinamente un empeoramiento claro de la hipo-

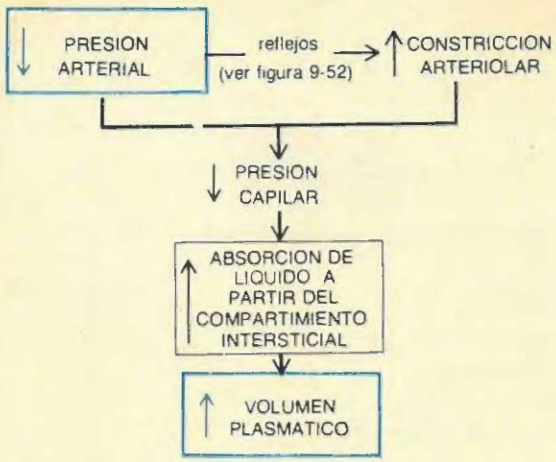


FIGURA 9-53
Mecanismos que compensan la pérdida sanguínea por desplazamiento del líquido intersticial hacia el interior de los capilares. Esta respuesta aparece en el esquema de la Figura 9-38C.

tensión. Aparentemente, el evento principal es una disminución de contractilidad cardíaca; no se conoce el mecanismo de deterioro que conduce al "shock" irreversible.

La pérdida corporal de grandes cantidades de líquido extracelular (más bien que de la totalidad de la sangre) puede causar también hipotensión. Esto puede ocurrir a través de la piel, como en las situaciones graves de sudoración o quemaduras, a través del tracto gastrointestinal, como en el caso de la diarrea o vómito, o a través de pérdidas urinarias de proporciones inusitadas. Sea cual fuere el factor, la pérdida reduce el volumen de sangre circulante y produce síntomas y fenómenos compensatorios similares a los que se observan en la hemorragia.

La hipotensión puede obedecer a fenómenos distintos de la pérdida de sangre o líquido. El desvanecimiento, como respuesta a una emoción fuerte, es una forma común de hipotensión. En alguna forma, los centros cerebrales superiores implicados en las emociones operan sobre los centros cardiovasculares bulbares a efectos de inhibir la actividad simpática e incrementar la actividad parasimpática (Figura 9-54), originándose así una disminución de la presión arterial y del flujo sanguíneo cerebral. Afortunadamente todo este proceso es de ordinario transitorio y libre de secuelas, aunque un corazón débil puede sufrir daño durante el período de flujo sanguíneo deficiente que recibe el músculo cardíaco.

Otras causas importantes de la hipotensión parecen tener un denominador común en la liberación de sustancias químicas dentro del cuerpo, destinadas a relajar el músculo liso arteriolar. Allí, la causa de la hipotensión es la dilatación arteriolar evidentemente excesiva y la reducción de la resistencia periférica, de lo cual es un ejemplo importante la hipotensión que se presenta en el caso de respuestas alérgicas acentuadas.

Puede ser de algún interés destacar las razones fisiológicas por las cuales un paciente que se halle en situación de "shock" no debe tratarse como lo acostumbran los legos en la materia, a saber, administrándole alcohol a la persona y cubriéndola con una cantidad enorme de mantas. Tanto el alcohol como el calor corporal excesivo causan una dilatación acentuada de las arteriolas de la piel por su acción en el sistema nervioso central, rebajando así la resistencia periférica, y más todavía, la presión sanguínea arterial. Como demostraremos a continuación, lo peor que puede hacerse en un caso semejante es tratar de lograr que la persona se levante.

TABLA 9-3
Efectos cardiovasculares de la hemorragia

	Prehemorragia	Posthemorragia	
		Inmediata	5 min
Presión arterial, mm Hg	125/75	80/55	115/75
Presión de la aurícula izquierda, mm Hg	4	2	2,5
Volumen diastólico final, ml	150	75	90
Volumen del latido, ml	75	40	53
Frecuencia cardíaca, latidos/min	70	70	91
Débito cardíaco, ml/min	5.250	2.800	4.775
Flujo sanguíneo renal, ml/min	1.300	1.000	850
Flujo sanguíneo cerebral, ml/min	1.300	1.000	1.275

La postura erecta

El simple hecho de salir de la cama y ponerse de pie equivale a una hemorragia benigna porque de los cambios que ocurren en el sistema circulatorio al dejar la posición yacente y horizontal para adoptar la posición vertical, se origina una disminución en el volumen efectivo de sangre en circulación. La disminución resulta de la acción de la gravedad en las largas columnas continuas de sangre que hay en los vasos, entre el corazón y los pies. Para comprender estos cambios deben entenderse las relaciones existentes entre peso, gravedad y presión.

El peso de una sustancia es la fuerza que sobre ella ejerce la gravedad; peso y fuerza son pues términos equivalentes. Presión es, por definición, la cantidad de fuerza que actúa sobre determinada área de superficie; presión = fuerza/área. Un objeto, en reposo, ejerce cierta presión sobre la superficie que se encuentra debajo de él, como consecuencia de la fuerza gravitacional (peso) que ejerce sobre tal superficie. Mientras mayor es el peso del objeto, mayor es la presión. La Figura 9-55 compara las presiones que ejercen un cm^3 de sangre y 1 cm^3 de mercurio. Por razón de su densidad mayor, (masa/volumen), 1 cm^3 de mercurio pesa 13 veces más que la

TABLA 9-4
Desplazamientos de líquidos después de la hemorragia

	Normal	Inmediatamente después de la hemorragia	3 horas después de la hemorragia
Volumen sanguíneo total, ml	5.000	4.000 (↓20%)	4.900
Volumen de eritrocitos, ml	2.300	1.840 (↓20%)	1.840
Volumen plasmático, ml	2.700	2.160 (↓20%)	3 060
Masa de albúmina plasmática, g	135	108 (↓20%)	125

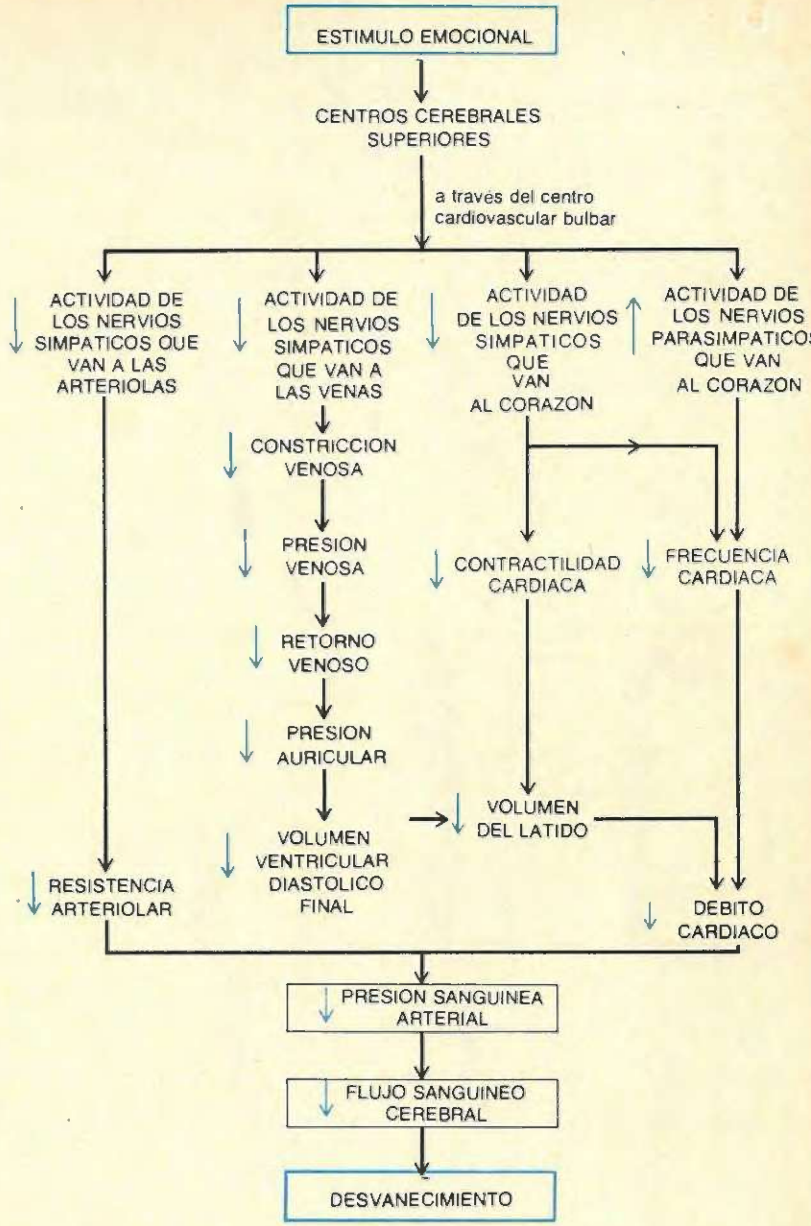


FIGURA 9-54
Mecanismos que inducen el desvanecimiento en respuesta a un fuerte estímulo emocional.

misma cantidad de sangre. Una columna de sangre de 2 cm de altura ejerce el doble de presión de una columna de 1 cm, porque pesa dos veces más. Cuando una persona está de pie, la sangre de las arterias y venas que hay entre el corazón y los pies constituye una columna de 103 cm de altura aproximadamente, cuyo peso ejerce dentro de los vasos sanguíneos de las piernas y los pies una presión equivalente a 80 mm Hg (Figuras 9-55 y 9-56).

Estos elementos pueden aplicarse ahora al análisis de los cambios que ocurren en la presión intravascular cuando una persona pasa de la posición horizontal a la vertical (Figura 9-56). Todas las presiones mencionadas en las secciones anteriores de este capítulo se referían a la posición horizontal (Figura 9-56), en la cual todos los vasos sanguíneos están aproximadamente al mismo nivel del corazón, y el peso de la sangre produce una presión despreciable. En la posición vertical (Figura 9-56C), la presión intravascular llega a ser, en cualquier parte del cuerpo, igual a la presión ordinaria originada en la contracción cardíaca, más una presión adicional igual al peso de una columna de sangre que va del corazón al punto de medición. En un capilar del pie, por ejemplo, la presión sube de 25 a 105 mm Hg (80 + 25).

Se expuso ya anteriormente la relación existente entre la presión, el flujo y la resistencia, con relación al flujo de los líquidos a través de un tubo. Aquí debe hacerse hincapié en que la presión hidrostática gravitacional producida en las piernas, en la posición erecta, no entra *directamente* en la relación existente entre la presión sanguínea y el flujo de la sangre a través de los vasos del cuerpo. Se llena de sangre un tubo de vidrio, en forma de U, de 103 cm de altura (Figura 9-56B); la gravedad tiene sobre estas columnas de sangre el mismo efecto que tiene sobre las del cuerpo. Nótese que la presión del fondo del tubo originada en el peso de la sangre es de 80 mm Hg, pero no hay flujo sanguíneo porque falta una bomba que produzca una *diferencia* depresión entre los extremos del tubo. En efecto, las presiones gravitacionales de los dos brazos del tubo U se anulan mutuamente, no dejando así una presión neta que cause flujo. El flujo a través de un tubo curvado depende de la diferencia que haya entre las presiones de los dos extremos del tubo, y no de la orientación

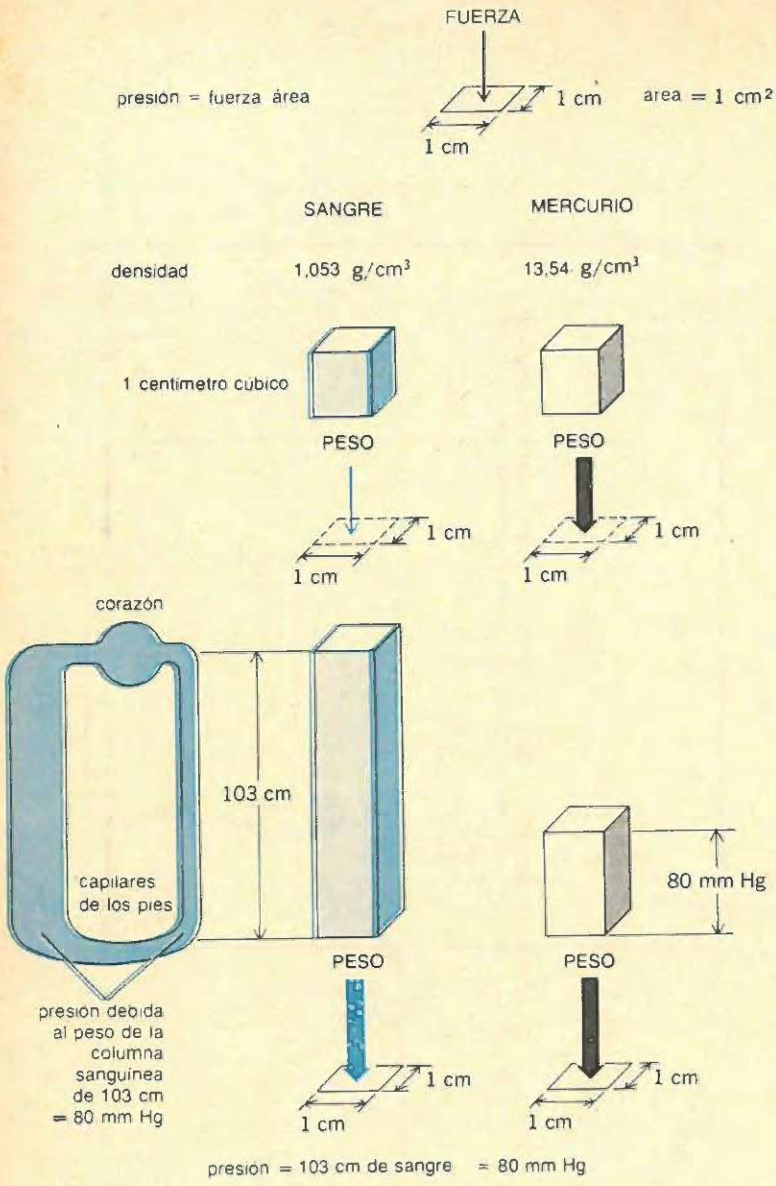


FIGURA 9-55
Presión que resulta del peso de una columna de líquido.

del tubo en el espacio. En el cuerpo, el corazón produce la diferencia de presión entre la aorta y la aurícula derecha, lo cual conduce a un flujo sanguíneo, y el cambio de posición de los vasos sanguíneos al pasar de la posición horizontal a la vertical no altera directamente la relación entre la presión y el flujo de este sistema. En otros términos, la gravedad no le dificulta a la sangre el retorno de las piernas al corazón simplemente porque deba ascender. Si los vasos sanguíneos del cuerpo constaran de mangueras de acero impermeable, no se presentarían cambios en el flujo sanguíneo al pasar de la posición horizontal a la vertical.

El hecho es, sin embargo, que al ponerse de pie, el retorno venoso (flujo de regreso a la aurícula derecha del corazón) disminuye. Esta afirmación parece contradecir lo que acabamos de aseverar, pero tal disminución se debe a la reducción del volumen efectivo de sangre y no a efecto directo alguno de la presión en el flujo. Al ponerse de pie, el volumen sanguíneo efectivo se reduce por dos factores (Figura 9-56C), que resultan del aumento de presión sanguínea gravitacional en las piernas y pies, y de la dilatabilidad de los vasos sanguíneos, a saber, el aumento de distensión de las venas y el aumento de filtración del líquido que sale de los capilares y entra al espacio intersticial de las piernas.

Las venas son estructuras de alta dilatabilidad, como vimos. El aumento de presión hidrostática en las piernas que se presenta al adoptar la posición erecta, presiona hacia afuera las paredes venosas, causando así una marcada dilatación que da como resultado el empozamiento de la sangre; es decir, gran parte de ésta, al salir de los capilares, simplemente se queda en las venas dilatadas, en vez de regresar al corazón. Simultáneamente, el aumento considerable de presión capilar causada por la fuerza gravitacional produce aumento de filtración del líquido, el cual sale de los capilares y entra al espacio intersticial. La mayoría de nosotros ha experimentado hinchazón en las piernas después de un día de posición erecta. Los efectos combinados del empozamiento venoso y del aumento de filtración capilar constituyen una reducción significativa del volumen efectivo de sangre circulante, en forma muy similar a lo que ocurre con una hemorragia benigna. La consiguiente reducción de la presión arterial hace

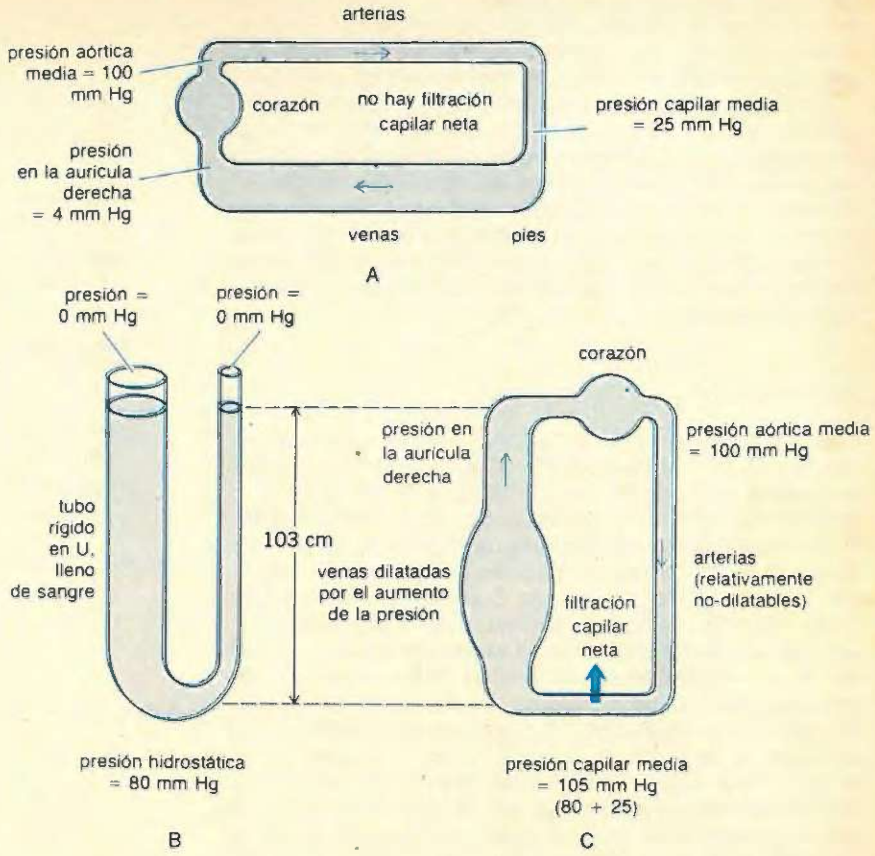


FIGURA 9-56
Efectos de la presión sanguínea, flujo sanguíneo y filtración capilar, en la posición erecta.

que entren en funcionamiento regulaciones compensatorias reflejas, semejantes a las de la Figura 9-52, relacionadas con la hemorragia.

La compensación más efectiva es tal vez la de la contracción de los músculos esqueléticos de la pierna, la cual comprime las venas, reduciendo así el grado de distensión venosa y de su empozamiento, y causa una disminución clara de la presión hidrostática capilar aminorando de esa manera la tasa de filtración del líquido hacia la parte externa de los capilares (Figura 9-57). La contracción muscular produce el vaciado intermitente y completo de las venas dentro de la parte superior de la pierna, de tal manera que desaparecen las columnas ininterrumpidas de sangre venosa, entre el corazón y los pies. Así pues, la bomba del músculo esquelético reduce tanto el empozamiento venoso como la filtración capilar. Un ejemplo común de la importancia de esta compensación se presenta cuando los soldados se desvanecen después de estar en posición erecta de mucha quietud, esto es, con mínima contracción de los músculos abdominales y de las piernas, por largos períodos de tiempo. En tal caso, el desvanecimiento puede considerarse como un mecanismo compensatorio útil en cuanto los cambios de presión venosa y capilar inducidos por la gravedad, se eliminan al estar tendida la persona, movilizarse la sangre venosa empozada, y lograr reabsorberse hacia el interior de los capilares el líquido anteriormente filtrado. Así pues, lo más contraindicado con alguien que se desvanece, es tratar de lograr que se levante.

Hasta aquí hemos expuesto únicamente los efectos de las fuerzas gravitacionales normales, pero los aviones y vehículos espaciales modernos han creado el problema de fuerzas gravitacionales inusitadamente grandes. Durante cualquier forma de cambio notable en la aceleración –un piloto en picada o un astronauta en el momento del despegue– el cuerpo está sujeto a fuerzas gravitacionales intensas que causan el empozamiento venoso y el aumento de filtración capilar. Si las fuerzas alcanzan un nivel suficiente, el débito cardíaco puede rebajarse hasta producir desvanecimiento o desmayo. En el extremo contrario, se encuentra el fenómeno

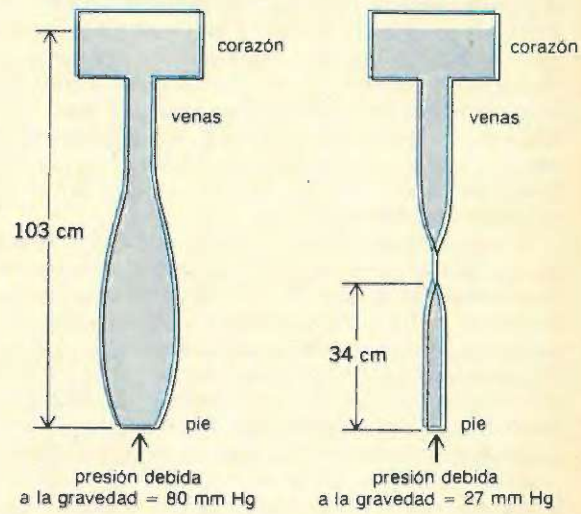


FIGURA 9-57
Papel de la contracción de los músculos esqueléticos de la pierna en la reducción de la presión y filtración capilar, en la posición erecta. La contracción de los músculos esqueléticos comprime las venas, lo cual produce un vaciado completo intermitente, de tal manera que se interrumpe la columna de sangre.

de la pérdida de peso que se presenta en los viajes espaciales. El problema principal afrontado hasta ahora por los astronautas, después de períodos prolongados de carencia de peso, es el de la tendencia a la hipotensión, al regresar a tierra y ponerse de pie para abandonar la nave. No se ha logrado todavía una comprensión satisfactoria al respecto, pero esto parece reflejar una supresión de los reflejos compensatorios ordinarios, como si estos reflejos tan frecuentemente utilizados cada día desde la levantada matinal, se perdieran temporalmente por causa del desuso prolongado. Esto es probablemente análogo al vértigo o desvanecimiento real que le ocurre al paciente que después de un largo período de cama trata de levantarse.

El ejercicio

Para mantener la actividad muscular durante el ejercicio se requiere un gran aumento en el flujo sanguíneo a fin de lograr el oxígeno y nutrientes requeridos para el consumo, y la remoción del bióxido de carbono y calor producidos. Así pues, el débito cardíaco puede ascender de un valor de reposo de 5 litros/min hasta los valores máximos de 35 litros/min, alcanzados por los atletas entrenados. El aumento en el flujo sanguíneo del músculo esquelético resulta de la marcada dilatación de las arteriolas del músculo esquelético en que median las fibras vasodilatadoras simpáticas (estimuladas por las vías descendentes del hipotálamo) y factores locales asociados con la hiperemia activa. En una persona que está a punto de iniciar el ejercicio, el flujo del músculo esquelético se incrementa en realidad antes de aparecer la actividad muscular y, por lo tanto, la hiperemia activa. Tal respuesta anticipada que suministra un rápido abastecimiento inicial de sangre al músculo puede bloquearse en gran parte cortando los nervios simpáticos o administrando fármacos que inhiben las acciones de la acetilcolina. Debe advertirse, sin embargo, que una vez iniciado el ejercicio, estos nervios vasodilatadores simpáticos son de poca importancia, y la hiperemia activa desempeña un papel primordial en la producción de la vasodilatación.

Ya presentamos la respuesta cardiovascular al ejercicio, en nuestra serie de modelos (Figuras 9-44 a 9-47). La reducción de la resistencia periférica, originada en la dilatación de las arteriolas del músculo esquelético se compensa parcialmente con la constricción de las arteriolas de otros órganos, particularmente del tracto gastrointestinal y los riñones. Sin embargo, el "juego de resistencia" es completamente incapaz de compensar una dilatación inmensa de las arteriolas musculares, y el resultado neto es una marcada reducción de la resistencia periférica total.

El aumento del débito cardíaco durante el ejercicio se asocia con una mayor actividad simpática y una reducción de actividad parasimpática, en relación con el corazón. Así pues, se elevan la frecuencia cardíaca y el volumen del latido, causando así un aumento en el débito cardíaco. Los cambios que se presentan en la frecuencia cardíaca son generalmente mucho mayores que los que acontecen en el volumen del latido. Nótese (Figura 9-58) que en el ejemplo mencionado, el aumento producido en el volumen del latido ocurre sin que se presente cambio alguno en el volumen ventricular diastólico final; según esto, el primero puede adscribirse completamente al incremento de contractilidad inducido por los nervios simpáticos cardíacos. La estabilidad del volumen diastólico final frente al tiempo reducido de llenado ventricular (aumento de frecuencia cardíaca) puede atribuirse, en parte, al hecho ya descrito de que los nervios simpáticos aumentan la rapidez de contracción y relajación en tal forma que inducen un efecto "de tipo de succión", que facilita el llenado.

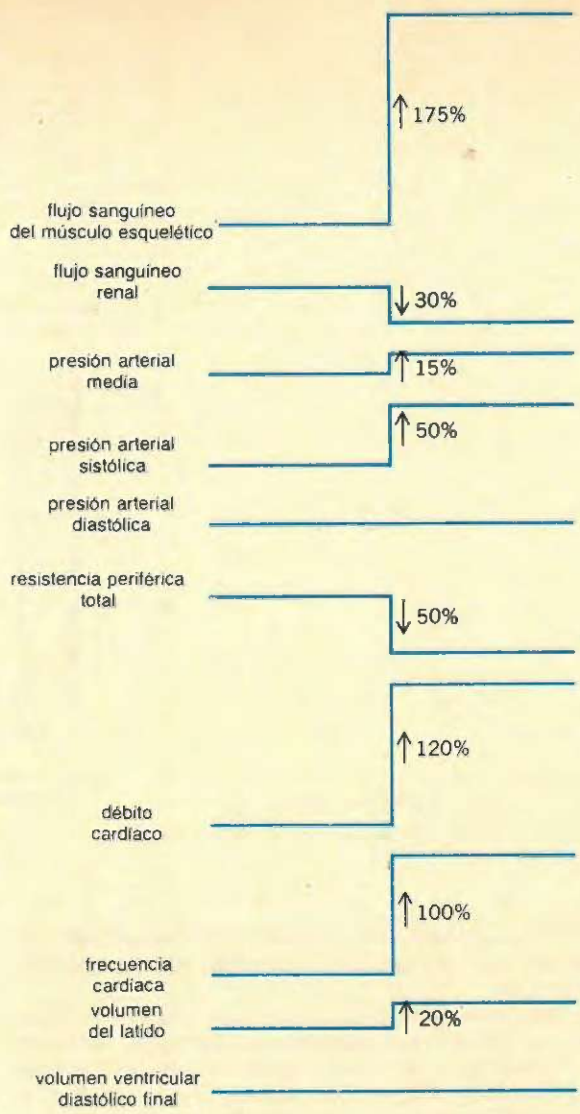


FIGURA 9-58
Resumen de los cambios vasculares que ocurren durante un ejercicio suave.

Sería incorrecto, sin embargo, dejar la impresión de que el aumento de actividad simpática en relación con el corazón explica completamente el débito cardíaco elevado que se presenta en el ejercicio, porque tal no es el caso. El hecho es que el débito cardíaco no podría elevarse a altos niveles a menos que se facilitara simultáneamente, en el mismo grado, el retorno venoso al corazón, porque de otra manera el volumen diastólico final decaería, y disminuiría el volumen del latido (por razón de la ley de Starling). Por lo tanto, los factores que promueven el retorno venoso durante el ejercicio son de extraordinaria importancia. Son (*1*) la actividad notable de la bomba del músculo esquelético, (2) el aumento de actividad de la "bomba respiratoria" a consecuencia del aumento producido en los movimientos respiratorios, (*3*) el aumento de tono venoso mediante la intervención simpática, y (*4*) la facilidad con que la sangre fluye de las arterias a las venas a través de las arteriolas dilatadas del músculo esquelético. Estos factores pueden ser tan poderosos que el retorno venoso se incrementa en forma suficiente como para aumentar el volumen ventricular diastólico final; en tales condiciones, se acre-

cienta aún más el volumen del latido (y, por ende, el débito cardíaco).

Tal efecto se ha demostrado de manera sorprendente en experimentos realizados con perros de caza a los cuales se les enervó completamente el corazón, y sin embargo, eran capaces después de la recuperación, de correr casi tan rápidamente como antes. ¿Cómo es esto posible? Aparentemente el corazón, privado de sus nervios, se ajusta más a la relación expresada por la ley de Starling. Como hemos visto, diversos factores facilitan el retorno venoso durante el ejercicio; normalmente, el aumento producido en el retorno venoso no causa un incremento en la presión diastólica final porque el corazón impulsado en forma simpática bombea la sangre tan pronto como ésta llega. Después de la enervación cardíaca, sin embargo, los aumentos de frecuencia cardíaca y contractilidad en que interviene el simpático no ocurren al empezar el ejercicio, y el acrecentamiento en el retorno venoso causa un gran aumento inmediato en la presión diastólica final. Esto causa, por la ley de Starling, un marcado incremento en el volumen del latido y en el débito cardíaco. Así pues, a efectos de elevar el débito cardíaco, el corazón utiliza ahora primordialmente un cambio en el volumen de latido más bien que un aumento de frecuencia cardíaca. Sin embargo, el resultado general neto es el mismo. Este problema está muy lejos de quedarse en el marco académico puesto que actualmente podemos trasplantar el corazón de una persona recientemente fallecida a una persona moribunda a causa de una enfermedad cardíaca. A tal corazón le faltan naturalmente los nervios, y el problema total del control cardíaco, en respuesta al ejercicio, postura, etc., es de máxima importancia.

¿Qué le sucede a la presión sanguínea arterial durante el ejercicio? Como siempre, la presión arterial media depende únicamente del débito cardíaco y de la resistencia periférica. Durante la mayoría de las formas de ejercicio, el aumento del débito cardíaco tiende a superar ligeramente la medida en que disminuye la resistencia periférica, de tal manera que la presión arterial media alcanza por lo común alguna elevación. Sin embargo, la presión del pulso puede presentar un aumento notable por razón de una mayor presión sistólica y una presión diastólica relativamente constante. Lo primero se debe, ante todo, a la eyección más rápida. Todos estos cambios aparecen en el esquema de la Figura 9-58. Por esta descripción es evidente que los nervios simpáticos (y la inhibición de los parasimpáticos) desempeñan un papel importante en la respuesta cardiovascular al ejercicio. Surge, sin embargo, un problema cuando tratamos de comprender los mecanismos que controlan, durante el ejercicio, el sistema nervioso autónomo. La presión arterial pulsátil (y media) tiende a elevarse, lo cual debe hacer que los barorreceptores arteriales den a los centros bulbares la señal de disminuir el débito cardíaco y de dilatar las arteriolas de los órganos abdominales. Es pues evidente que los barorreceptores arteriales no sólo no pueden constituir el origen de los cambios cardiovasculares durante el ejercicio, sino también se oponen realmente a tales cambios. De manera similar, pueden excluirse también otros estímulos posibles, tales como el oxígeno y el bióxido de carbono, puesto que presentan, si acaso, un cambio pequeño (Capítulo 10). Encontraremos nuevamente el mismo problema al explicar (Capítulo 10) el aumento de respiración durante el ejercicio. Un indicio importante lo constituye el hallazgo de que la estimulación de ciertas áreas hipotalámicas realizada en perros no-anestesiados mientras se halla en situación de reposo, produce todos los cambios cardiovasculares generalmente observados durante el ejercicio. Con base en estos y otros experimentos, la mejor hipótesis funcional actual es la de que un centro del hipotálamo actúa, a través de las vías descendentes, en los centros bulbares (y directamente en los vasodilatadores simpáticos que van a las arteriolas del músculo esquelético), para producir los cambios en la función autónoma, tan característica del ejercicio. ¿Cuál es el estímulo que va al hipotálamo? No lo sabemos a punto fijo, pero se trata probablemente de la información procedente de las mismas áreas motoras de la corteza cerebral que responden de la contracción del músculo esquelético. Es probable que al descender de la corteza cerebral a las neuronas motoras de la médula espinal, estas fibras envíen ramificaciones a los centros hipotalámicos pertinentes. Este sistema coordinaría en forma excelente la contracción del músculo esquelético con el suministro sanguíneo requerido al respecto.

Hipertensión

La *hipertensión* (alta presión sanguínea) se define como aumento crónico de la presión arterial. Generalmente se toma como línea divisoria entre la presión normal y la hipertensión el nivel de 140/90 mm Hg, aunque las presiones sistólicas superiores a 140 no se asocian frecuentemente con efectos patológicos. Sin embargo, la presión diastólica es realmente el indicador más importante de la hipertensión. Esta es actualmente en Estados Unidos, una de las causas principales de enfermedad y muerte. Se calcula que aproximadamente 6 millones de personas sufren de esta enfermedad, cuyo último resultado fatal puede ser la deficiencia cardíaca (ver más adelante), el accidente cerebrovascular (oclusión o ruptura de un vaso sanguíneo cerebral), o la lesión renal, todos los cuales se originan en la hipertensión prolongada y en la tensión concomitante que ésta causa en diversos órganos.

En teoría, la hipertensión podría resultar de un aumento en el débito cardíaco, o en la resistencia periférica, o en ambos. En efecto, por lo menos en la hipertensión bien establecida, la anormalidad principal es la del aumento de resistencia periférica debido al diámetro arteriolar anormalmente reducido. ¿Qué causa el estrechamiento arteriolar? En la mayoría de los casos lo ignoramos. Esto ha conducido al bautizo extraño de "hipertensión esencial", que indica hipertensión de causa desconocida. En un número reducido de casos se conoce la causa de la hipertensión: (*1*) ciertos tumores de la médula suprarrenal secretan cantidades excesivas de epinefrina; (2) ciertos tumores de la corteza suprarrenal secretan cantidades excesivas de hormonas que llevan a la hipertensión mediante mecanismos todavía desconocidos; (*3*) muchas enfermedades que dañan o disminuyen el suministro sanguíneo a los riñones aparecen asociadas con la hipertensión, pero a pesar de los esfuerzos intensivos de muchos investigadores, no se ha logrado descubrir el factor o factores reales que median en la *hipertensión renal*. En el Capítulo 11 explicaremos el sistema de la renina-angiotensina como factor principal en el control de la secreción de aldosterona; mucho antes de reconocerse este efecto se sabía que la angiotensina era un constrictor eficaz de las arteriolas, y los investigadores respectivos lo consideraban, en su mayoría, como la base de la hipertensión renal. Actualmente tal convicción ha perdido mucha firmeza; sin embargo, prescindiendo del mecanismo, no hay duda de que los riñones desempeñan frecuentemente un papel decisivo en la hipertensión.

Además de las tres causas conocidas de la hipertensión ya enumeradas, y de otras cuantas, nos quedamos con la gran mayoría de los pacientes ubicados en la categoría esencial o desconocida. En relación con el aumento de constricción arteriolar se han propuesto muchas hipótesis, pero no se ha demostrado ninguna. Actualmente gran parte de la evidencia parece indicar que la ingestión excesiva de sodio o la retención de éste dentro del organismo constituyen un denominador común de la hipertensión renal, suprarrenal y aún de

la esencial, pero continúa incierta la forma en que el sodio resulta implicado en el aumento de la constricción arteriolar. De todos modos, la restricción del sodio ha llegado a ser una de las formas principales de terapia para la hipertensión. Virtualmente todas las demás formas de terapia comprenden fármacos que actúan en algún aspecto de la función autónoma para producir la dilatación arteriolar. Esto no significa que el tono simpático excesivo sea la causa original de la hipertensión, sino tan sólo que, sea cual fuere la causa, cualquier cosa que dilate las arteriolas reduce la presión sanguínea.

El lector inquieto podría asimismo preguntarse por qué los barorreceptores arteriales no devuelven, mediante los reflejos que ellos inician, la presión sanguínea al nivel normal. La razón parece ser que en la hipertensión crónica los barorreceptores "quedan reinstalados" a un nivel más alto, es decir, regulan la presión sanguínea pero a una presión superior. No se conoce explicación alguna de este fenómeno.

Deficiencia cardíaca congestiva

El corazón puede debilitarse por muchas razones; haciendo caso omiso de la causa, sin embargo, la falla cardíaca induce una serie similar de indicios y síntomas agrupados en la categoría de *deficiencia cardíaca congestiva*. Los pacientes que sufren de una enfermedad cardíaca benigna e incipiente pueden presentar, en situación de reposo, una anormalidad de poca gravedad gracias a un factor importante de seguridad en la función cardíaca, a saber, el de las reservas. Resulta, sin embargo, menguada la capacidad de realizar ejercicios, como se ve por la cortedad de la respiración y por la fatiga inmediata. En última instancia, las reservas cardíacas llegan a ser inadecuadas para suministrar las cantidades normales de sangre, aún en situación de reposo, y el paciente queda reducido al lecho. Y por último, el débito cardíaco puede llegar a ser demasiado bajo para soportar la vida.

El defecto básico en la deficiencia cardíaca es la reducción de contractilidad del corazón, pero se desconoce el mecanismo molecular. Como se observa en la Figura 9-59, el corazón deficiente decae hacia una curva de Starling de nivel inferior. ¿En qué forma puede compensarse esto? El aumento de estimulación simpática ayudaría a elevar la contractilidad, y esto ciertamente ocurre. Sin embargo, una compensación todavía más sorprendente es la del aumento de volumen diastólico final ventricular. De ordinario el corazón deficiente se inunda de sangre como les sucede también a las venas y a los capilares, lo cual obedece principalmente a un aumento producido (a veces masivo) en el volumen del plasma. No se ha logrado comprender aún la secuencia de eventos; la disminución del débito cardíaco conduce en cierta forma (tal vez mediante la reducción del flujo sanguíneo que va a los riñones) a la deficiencia de excreción normal de sodio y agua por parte de los riñones. El líquido retenido causa luego la expansión del volumen extracelular, acrecentando así la presión venosa, el retorno venoso, y el volumen ventricular diastólico final, y tendiendo, por lo tanto, a restablecer el volumen del latido al nivel normal.

Otro resultado de la presión venosa y capilar elevada es el aumento de filtración de los capilares, con la consecuencia del edema. Esta acumulación del líquido de los tejidos puede ser el aspecto principal de la deficiencia ventricular; las piernas y los pies son generalmente objeto de la mayor afección (por causa de los efectos adicionales de la gravedad), pero la misma inundación ocurre en otros órganos y puede causar un mal funcionamiento de carácter grave. La consecuencia más severa ocurre cuando falla el ventrículo izquierdo; en este caso, el exceso de líquido se acumula en los sacos pulmonares del aire (*edema pulmonar*) debido al aumento de presión capilar pulmonar, y el paciente puede realmente ahogarse en su propio líquido. Tal situación se agrava normalmente durante la noche; en el día, por razón de la postura erecta del paciente, el líquido se acumula en las piernas, pero es objeto de absorción lenta al reposar en posición horizontal, se expande el volumen plasmático, y se precipita un ataque de edema pulmonar.

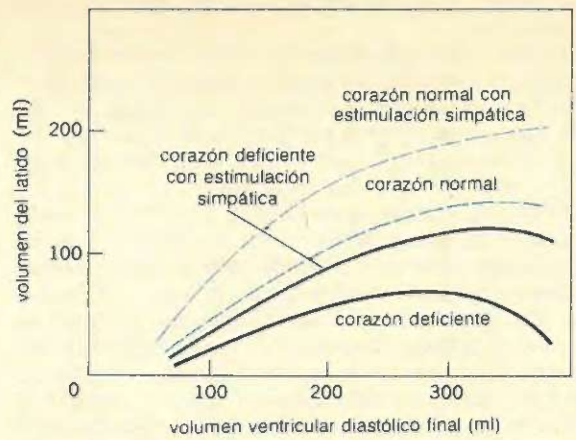


FIGURA 9-59
Relación entre el volumen ventricular diástólico final y el volumen del latido, en corazones normales y deficientes. Las curvas normales son las que aparecieron anteriormente en las Figuras 9-20 y 9-21. El corazón deficiente puede, sin embargo, bombear un volumen adecuado por latido si se incrementa la actividad simpática que le llega, o se aumenta el volumen diastólico final, es decir, si se dilata más el ventrículo.

Así pues, lo que comenzó como una compensación útil llega a ser potencialmente mortal porque la relación de tensión-longitud con relación al músculo vale sólo hasta cierto punto, más allá del cual el estiramiento del músculo puede realmente causar una disminución de fuerza de contracción. Así pues, la expansión del volumen plasmático puede aumentar el volumen diastólico final, de tal manera que rebaja la contractilidad (Figura 9-59), y produce un curso de caída rápidamente progresivo.

El tratamiento de la deficiencia cardíaca congestiva se entiende fácilmente en estos términos: debe corregirse si es posible la causa de la precipitación; la contractilidad puede incrementarse mediante una droga conocida como digital; debe iliminarse el exceso de líquido mediante la utilización de fármacos que aumentan la excreción de sodio y agua por parte de los riñones; debe mantenerse al paciente en reposo de tal manera que se reduzca el débito cardíaco requerido para satisfacer las necesidades metabólicas del cuerpo.

"Ataques cardíacos" y arteriosclerosis

Vimos que el miocardio no extrae el oxígeno y nutrientes de la sangre que hay dentro de las aurículas y ventrículos, antes bien, depende de su propio suministro sanguíneo que recibe de los vasos coronarios. Las arterias coronarias salen de la aorta, exactamente por encima de las válvulas aórticas, y conducen a una red de ramificaciones de arterias pequeñas, arteriolas, capilares, vénulas, y venas similares a las de otros órganos. La tasa del flujo sanguíneo depende primordialmente de la presión sanguínea arterial y de la resistencia que presentan los vasos coronarios. El grado de constricción arteriolar, o dilatación está casi enteramente determinado por los

mecanismos locales de control metabólico, habiendo allí, si acaso, un reducido control nervioso. Esto es exactamente lo que se esperaría en un órgano de demandas metabólicas variadas que deben satisfacerse en todo momento para asegurar la supervivencia de todo el organismo. La escasez de flujo sanguíneo coronario conduce a la lesión del miocardio, y si es suficientemente grave, a la muerte del miocardio (*infarto*), lo cual se denomina comúnmente *ataque cardíaco*. Puede presentarse como resultado de una disminución de la presión arterial, pero más frecuentemente se debe al aumento de resistencia de los vasos después de la arteriosclerosis coronaria.

La *arteriosclerosis* ("endurecimiento de las arterias") es una enfermedad caracterizada por un engrosamiento de las paredes arteriales a base de tejido conjuntivo y depósitos de colesterol. No está claro el mecanismo mediante el cual ocurre dicho engrosamiento, pero se sabe que el cigarrillo, la obesidad, las dietas abundantes en grasas, la tensión nerviosa, y gran variedad de otros factores predisponen notablemente a esta enfermedad de la edad madura. La sospechosa relación entre la arteriosclerosis y las concentraciones sanguíneas de colesterol y ácidos grasos saturados ha sido objeto quizá de la más amplia atención, y muchos estudios tratan actualmente de evaluar la hipótesis probable de que las altas concentraciones sanguíneas de estos lípidos aumentan la tasa y gravedad del proceso de la arteriosclerosis. El colesterol es una sustancia fisiológica importante porque es el precursor de ciertas hormonas y de los ácidos de la bilis (Capítulo 12). Dado que se encuentra tan sólo en los animales, la ingestión de grasas animales (incluyendo las yemas de huevo) constituye la fuente dietética principal. Sin embargo, en el hígado (y otras células del cuerpo) existe la capacidad de producir grandes cantidades de colesterol, a base particularmente de ácidos grasos saturados, de tal manera que, con frecuencia, ni aún las reducciones exageradas de la dieta rebajan en forma considerable la concentración del colesterol sanguíneo, dado que el hígado responde con la producción de una cantidad mayor. Su alto contenido de ácidos grasos saturados más bien que el colesterol, puede perfectamente ser la causa de que la ingestión de grasa animal predisponga a la arteriosclerosis. La grasa vegetal, por el contrario, contiene primordialmente ácidos grasos no-saturados, y puede en realidad disminuir el colesterol de la sangre.

La incidencia de la arteriosclerosis coronaria es extraordinariamente grande en los Estados Unidos; se calcula que causa 500.000 muertes al año. El mecanismo mediante el cual la arteriosclerosis reduce el flujo sanguíneo coronario es muy sencillo; los depósitos de grasa y el engrosamiento fibroso estrechan los vasos e incrementan la resistencia al flujo. Esto es de ordinario progresivo y a menudo conduce finalmente a la oclusión completa. La oclusión coronaria aguda ocurre porque se forma repentinamente un coágulo en la superficie del vaso encallecido, o se desprende un depósito que se fija luego corriente abajo, bloqueando completamente un vaso menor. Si, por otra parte, el proceso arteriosclerótico causa tan sólo una oclusión gradual, el corazón puede permanecer libre de lesión al formarse, con el correr del tiempo, nuevos vasos accesorios que abastecen la misma área del miocardio. Es importante anotar que antes de completarse la oclusión muchos pacientes experimentan episodios transitorios recurrentes de flujo sanguíneo coronario inadecuado, generalmente durante el ejercicio o la tensión emocional. El dolor respectivo se denomina *angina pectoris*.

La causa de la muerte por oclusión coronaria e infarto del miocardio puede ser, o la hipotensión grave originada en el debilitamiento de la contractilidad, o el desordenado ritmo cardíaco originado en la lesión del sistema conductor cardíaco, pero además de la hipotensión grave que puede asociarse con un ataque cardíaco, éste se debe frecuentemente a la inhibición refleja del sistema nervioso simpático y al realce de las fibras parasimpáticas. No se conoce el origen de estos reflejos totalmente inapropiados y frecuentemente letales. Finalmente, si un paciente sobrevive a una oclusión coronaria aguda, el corazón puede quedar permanentemente debilitado, y puede seguirse una deficiencia cardíaca de progresión lenta. Por otra parte, después de un ataque cardíaco, mucha gente lleva una vida en realidad activa y completamente normal, durante años.

No queremos dejar la impresión de que la arteriosclerosis ataca solamente los vasos coronarios, porque tal no es el caso. Las arterias del cuerpo están sujetas, en su mayoría, a este mismo proceso de oclusión. Por ejemplo, las oclusiones cerebrales (*accidentes cerebrovasculares*) son extremadamente comunes en las personas maduras, y constituyen una causa importante de enfermedad y muerte (200.000 por año). Dondequiera que se agreve la arteriosclerosis, los síntomas resultantes reflejan siempre la disminución del flujo sanguíneo al área específica. En los últimos años se han perfeccionado materiales sintéticos de los cuales se fabrican tubos con que puede sustituirse un segmento enfermo de la arteria.

Organización del sistema respiratorio

Parte conductora del sistema respiratorio/Sitio pulmonar del intercambio de gases: los alvéolos/Relación de los pulmones con la caja torácica

Enumeración de los pasos seguidos en la respiración

Intercambio de aire entre la atmósfera y los alvéolos: ventilación

El concepto de presión intrapleural/Inspiración/Espiración/Relación cuantitativa entre los gradientes de presión atmósfera-interior alveolar y el flujo aéreo: resistencia de los conductos del aire/Control de las arteriolas pulmonares/Cambios producidos en el volumen pulmonar durante la respiración/Distribución del aire en los pulmones/*Espacio muerto anatómico*/*Espacio muerto alveolar*/El trabajo de la respiración

Intercambio y transporte de gases en el organismo

Propiedades básicas de los gases/Comportamiento de los gases en los líquidos/Gradientes de presión del oxígeno y bióxido de carbono dentro del organismo/Transporte del oxígeno en la sangre:papel de la hemoglobina/*Efecto de la Po_2 en la saturación de la hemoglobina*/*Efecto de la acidez en la saturación de la hemoglobina*/*Efecto de la temperatura en la saturación de la hemoglobina*/*Efecto de la temperatura en la saturación de la hemoglobina*/*Efecto del DFG en la saturación de la hemoglobina*/Funciones de la mioglobina/Captación máxima de oxígeno: una síntesis de las interacciones cardiovascular y respiratoria/Transporte del bióxido de carbono en la sangre

Control de la respiración

Generación nerviosa de la respiración rítmica/Control del volumen ventilatorio/*Control de la ventilación por parte del oxígeno*/*Control de la ventilación por parte del bióxido de carbono e ion hidrógeno*/Control de la ventilación durante el ejercicio/*¿Tiene la disminución de la Po_2 la función de estímulo?*/*¿Tiene el aumento de la Pco_2 la función de estímulo?*/*¿Tiene el aumento de ion hidrógeno la función de estímulo?*/Control de la actividad de los centros respiratorios por parte de otros factores/*Temperatura*/*Estimulación procedente de la corteza cerebral*/*Epinefrina*/*Reflejos procedentes de las articulaciones y los músculos*/*Reflejos barorreceptores*/*Reflejos protectores*/*Dolor*/*Emoción*/*Control voluntario de la respiración*

Hipoxia

Respuesta a la altura

Equilibrio de los eritrocitos y la hemoglobina

Hierro/Vitamina B_{12}/Regulación de la producción de eritrocitos

10

Respiración

La mayoría de las células del cuerpo humano obtienen casi toda su energía de reacciones químicas relacionadas con el oxígeno. Además, las células deben ser capaces de eliminar el principal producto final de estas oxidaciones: el bióxido de carbono. Un organismo unicelular puede intercambiar directamente oxígeno y bióxido de carbono con el ambiente externo, pero obviamente esto es imposible para la mayoría de las células de un organismo complejo como es el cuerpo humano, pues solamente una parte reducida de todas las células (piel, tapizado gastrointestinal, superficie respiratoria) se halla en contacto directo con el ambiente externo. Para sobrevivir, los animales superiores han tenido que desarrollar sistemas especializados para el suministro de oxígeno y eliminación del bióxido de carbono. Estos sistemas no son los mismos en todos los animales complejos, ya que la evolución sigue a menudo simultáneamente varios caminos. En los peces, los órganos de intercambio de gases con el ambiente externo son las branquias; en el hombre, son los *pulmones*. Han aparecido asimismo componentes sanguíneos especializados que permiten el transporte de grandes cantidades de oxígeno y bióxido de carbono, entre los pulmones y las células.

En el hombre, en estado de reposo, las células orgánicas consumen aproximadamente 200 ml de oxígeno por minuto. En condiciones de gran demanda de oxígeno, la tasa de consumo de oxígeno puede aumentar hasta tres veces. Simultáneamente se eliminan cantidades equivalentes de bió-

xido de carbono. Es obvio, por consiguiente, que deben existir mecanismos que coordinen la respiración con las demandas metabólicas. Posteriormente veremos en el Capítulo 11 que el control de la respiración juega también un papel importante en la regulación de la acidez del líquido extracelular.

Antes de describir los procesos básicos del suministro de oxígeno, eliminación del bióxido de carbono, y control de la respiración, debemos definir los términos *respiración* y *sistema respiratorio*. Respiración tiene dos significados diferentes: (*1*) reacción metabólica del oxígeno con el carbohidrato y otras moléculas orgánicas, y (2) intercambio de gas entre las células de un organismo y el ambiente externo. Los diferentes pasos del segundo proceso constituyen el tema de este capítulo; el primer proceso se expuso en el Capítulo 3. El término sistema respiratorio se refiere solamente a aquellas estructuras que están comprometidas en el intercambio de gases entre la sangre y el ambiente externo; no incluye el transporte de gases en la sangre ni el intercambio de gases entre la sangre y los tejidos. Se admite que esta definición es arbitraria, pues incluye solamente la mitad de los procesos implicados en la respiración, pero ha llegado a afianzarse por su prolongado uso. El sistema respiratorio comprende los pulmones, las vías que conducen a éstos, y la estructura torácica responsable de desplazar el aire hacia el interior de los pulmones y fuera de ellos.

Organización del sistema respiratorio

Para llegar el aire a los pulmones debe pasar primero a través de una serie de conductos que conectan los pulmones con la nariz y la boca (Figura 10-1). Hay dos pulmones, el derecho y

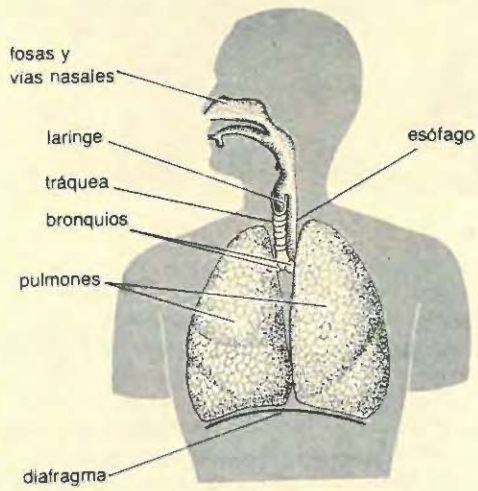


FIGURA 10-1
Organización del sistema respiratorio.

el izquierdo, dividido cada uno en varios lóbulos. Juntamente con el corazón, los grandes vasos, el esófago, y ciertos nervios, los pulmones llenan completamente la cavidad torácica. Los pulmones no son simplemente bombas o sacos; tienen por el contrario una estructura altamente organizada que consta de tubos que contienen aire, vasos sanguíneos, y tejido conjuntivo elástico. Los conductos que hay dentro de los pulmones (Figura 10-2) son realmente la continuación de aquéllos que conectan los pulmones con la nariz y la boca. Se denominan, en conjunto, *parte conductora* del sistema respiratorio, y constituyen una serie de tubos que, en cada una de las numerosas ramificaciones, crecen en número y disminuyen en diámetro, como las arterias y las arteriolas. Los más

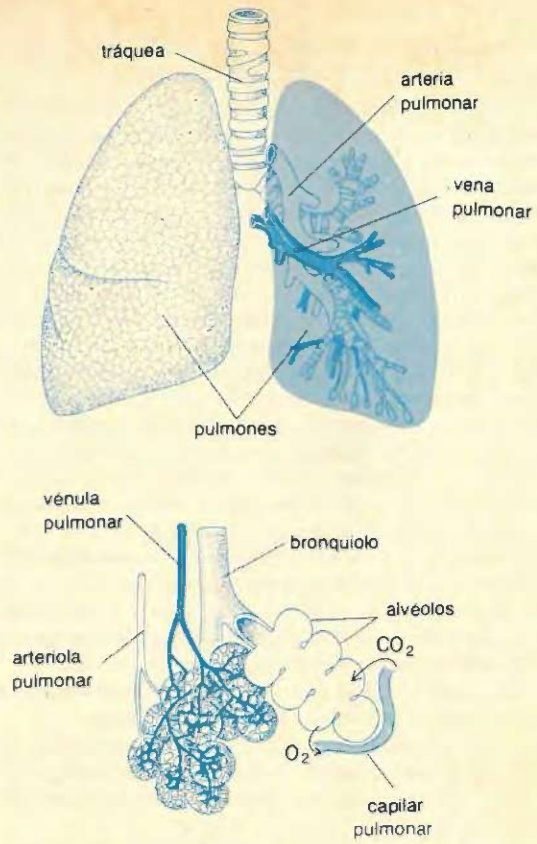


FIGURA 10-2
Relaciones entre los conductos respiratorios y los vasos sanguíneos. (*Adaptado de McNaught y Callender.*)

pequeños de dichos tubos terminan en sacos delgados y ciegos, los alvéolos, que son los propios sitios de intercambio de gases, dentro de los pulmones. Tales conductos y los alvéolos reciben, en todas sus partes, un rico abastecimiento a través de los vasos sanguíneos que constituyen gran parte de la sustancia pulmonar total (Figura 10-2). Entre los tubos del aire y los vasos sanguíneos pulmonares hay grandes cantidades de *tejido conjuntivo elástico*, el cual juega un papel importante en la respiración. Los pulmones carecen sin embargo de músculo y son, por lo tanto, recipientes elásticos, pasivos, sin capacidad inherente alguna para aumentar su volumen. La expansión pulmonar se logra, por el contrario, mediante la acción del *diafragma* (músculo que separa las cavidades torácica y abdominal) y de los músculos que mueven las costillas.

Parte conductora del sistema respiratorio

El aire puede entrar a las vías respiratorias por la nariz o por la boca, aunque la nariz es la ruta normal. Pasa luego a la *faringe* (garganta), vía común a las rutas del aire y del alimento. La faringe se ramifica en dos tubos; por el uno (*esófago*) pasa el alimento al estómago, y por el otro, llega el aire a los pulmones. La primera parte de la vía del aire, conocida como *laringe*, alberga las *cuerdas vocales*. Está protegida contra la entrada del alimento mediante el ajuste de las cuerdas vocales a través de la apertura traqueal. La laringe se abre en un tubo largo (*tráquea*), ramificado a su vez en dos *bronquios* que penetran cada uno a un pulmón. Dentro de los pulmones, estos bronquios principales se ramifican en bronquios cada vez más pequeños hasta llegar finalmente a los tubos mínimos del sistema conductor, los conductos alveolares, de los cuales pasa el aire a los alvéolos.

Este sistema de tubos conductores varía en cuanto a estructura, y cumple varias funciones importantes:

1 Las cubiertas epiteliales del tracto respiratorio contienen prolongaciones piliformes denominadas *cilios*, los cuales pegan constantemente contra la faringe (Figura 10-3). Además, las glándulas epiteliales secretan una sustancia espesa (*moco*) que tapiza las vías respiratorias hasta los bronquiolos. Cualquier materia especial, tal como el polvo del aire que se inspira, adhiere al moco y, mediante la agitación continua de los cilios, cae a la faringe para ser luego digerida y eliminada en las materias fecales. Además de mantener limpios los pulmones, este mecanismo es importante en las defensas totales del organismo contra la infección bacteriana, pues muchas bacterias entran al organismo en las partículas del polvo. Una causa importante de las infecciones pulmonares es probablemente la parálisis de la actividad ciliar causada por agentes nocivos, entre los cuales figuran ciertas sustancias del humo del cigarrillo. Esto, junto con la secreción del moco estimulada por estos mismos agentes, puede causarle al aire una obstrucción parcial o completa debida al moco estacionario. (La tos matinal del fumador constituye el intento de remover dicho moco obstructivo de las vías del aire.) Un segundo mecanismo protector lo suministran las células fagocíticas que, en gran número, se hallan presentes en el tapizado del tracto respiratorio. Estás células que engullen polvo, bacterias y detritus, resultan así mismo afectadas por el humo del cigarrillo y otros contaminantes del aire.

2 A medida que el aire fluye a través de las vías respiratorias, se calienta y se humedece al contacto del tapizado epitelial.

3 Las cuerdas vocales que constituyen dos bandas fuertes de tejido elástico, descansan tensionadas a través de la luz laríngea. Al pasar, el aire las hace vibrar, dando así origen a los diferentes sonidos que constituyen el lenguaje.

4 Las paredes de las vías respiratorias contienen músculo liso ricamente inervado, y sensible a ciertas hormonas circulantes, por ejemplo, a la epinefrina. La contracción y relajación de este músculo, especialmente en los bronquiolos, alteran la resistencia al flujo del aire (como sucede con el diámetro arteriolar que es uno de los principales factores determinantes de la resistencia al flujo sanguíneo).

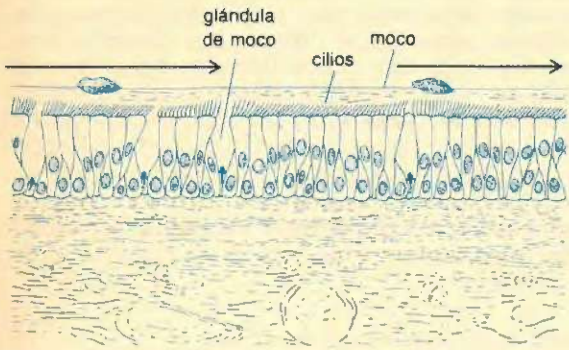


FIGURA 10-3
Superficie epitelial del tracto respiratorio. Las flechas indican la dirección en que los cilios mueven la capa de moco, a la cual adhieren las partículas extrañas.

Sitio pulmonar del intercambio de gases: los alvéolos

Los alvéolos son sacos delgados que tienen forma de copa, y cuyos extremos abiertos se continúan con las luces de los canales alveolares (Figura 10-2). Las paredes de los alvéolos constan de una malla laxa de fibras de tejido elástico, tapizada de un estrato delgado de epitelio. A lo largo del interior de estas paredes hay numerosos capilares cuya superficie endotelial está adosada a la cubierta epitelial de los alvéolos (Figura 10-4), los cuales quedan separados de ella solamente por una ligera capa intersticial. Así, la sangre que hay dentro del capilar está separada del aire interior alveolar sólo por una barrera extremadamente delgada (0,2 μm, en comparación con 7μm que es el diámetro de un glóbulo rojo promedio). El área total de los alvéolos que están en contacto con los capilares es, en el hombre, de 70 m^2, (la extensión de un campo de badminton). Esta inmensa área, combinada con la barrera delgada, permite el intercambio rápido de grandes cantidades de oxígeno y bióxido de carbono. Además de sus células predominantes, extremadamente delgadas, el epitelio alveolar contiene también células fagocíticas y células especializadas que producen la sustancia decisiva, el surfactante pulmonar, que se explicará más adelante. Hay finalmente en las membranas alveolares poros que permiten cierto flujo de aire entre los alvéolos. Esta "ventilación colateral" puede ser muy importante cuando el conducto que llega a un alvéolo se ocluye por enfermedad, dado que en tal forma puede penetrar todavía cierta cantidad de aire a dicho alvéolo, a través de los poros que hay entre él y los alvéolos adyacentes.

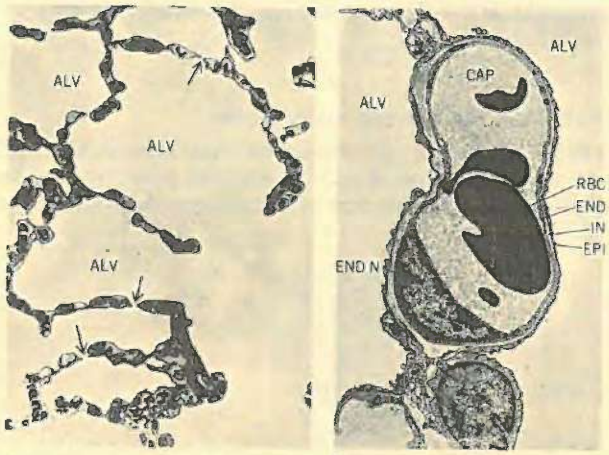


FIGURA 10-4
A Micrografía electrónica de poco aumento, de los alvéolos pulmonares del perro (ALV). Obsérvese los capilares de las paredes, entre los alvéolos (los objetos obscuros en forma de disco son eritrocitos). Las flechas señalan los poros de las paredes alveolares. B Ampliación mayor de una porción de la pared alveolar en que se observa un solo capilar (CAP) rodeado por una célula epitelial alveolar. El núcleo (N. END.) y el citoplasmas (END) de una célula endotelial capilar son visibles, como lo son también el núcleo (N. EPI) y el citoplasma de una célula epitelial alveolar. Nótese que la sangre del capilar está separada del aire del alvéolo (ALV) solamente por la membrana delgada que consta de endotelio, líquido intersticial (In.), y epitelio. [*Cortesía de E. R. Weibel. De physiol. Rev., 53:424* (1973).]

Relación de los pulmones con la caja torácica

Para entender la forma en que respiramos debemos conocer algo acerca de los tejidos que forman la pared torácica. La caja torácica es un compartimiento cerrado. Está ligada al cuello mediante músculos y tejido conjuntivo, y se halla completamente separada del abdomen por el diafragma, que es una lámina constituida por músculo esquelético, en forma de cúpula. Las paredes externas de la caja torácica están formadas por el *esternón*, 12 pares de *costillas*, y los músculos que descansan entre las costillas (*músculos intercostales*). Estas

paredes contienen también gran cantidad de tejido conjuntivo elástico.

Firmemente adherida a todo el interior de la caja torácica hay una lámina delicada de células, la *pleura*, la cual forma dos sacos completamente cerrados, ubicados dentro de la caja torácica, uno a cada lado de la línea media. Puede tenerse una idea clara de la relación existente entre los pulmones y la pleura, imaginando lo que sucede cuando se impele una bomba llena de líquido (Figura 10-5): el brazo representa el bronquio principal que llega al pulmón, el puño es el pulmón, y la bomba es el saco pleural. La parte externa del puño llega a quedar cubierta por una parte de la superficie de la bomba. Además, cuando el puño se hunde en ésta, se aproximan entre sí las superficies de la bomba. Tal es precisamente la relación entre el pulmón y la pleura, a excepción de que la superficie pleural que cubre el pulmón, está firmemente adherida a la superficie pulmonar. Dicho estrato de la pleura y la capa externa que cubre la pared torácica interior se hallan tan cerca el uno de la otra, que virtualmente entran en contacto, quedando de por medio tan sólo una finísima capa de *líquido intrapleural*. En una persona normal, estas dos superficies mantienen siempre tal relación íntima, la cual es de gran importancia para la respiración.

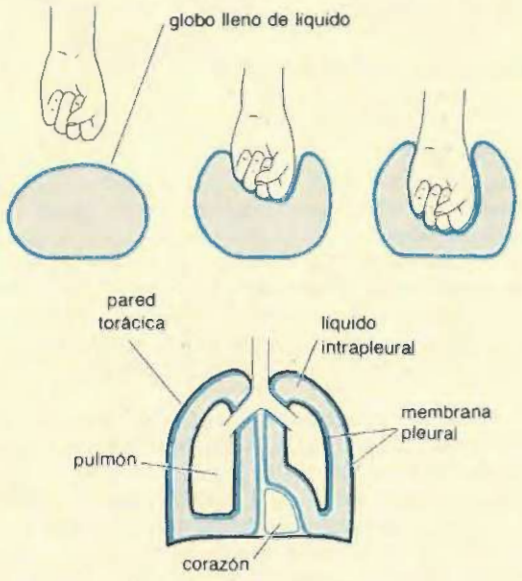


FIGURA 10-5
Relación entre los pulmones, la pleura y la caja torácica, análoga a hundir el puño en una bomba llena de líquido. Nótese que no hay comunicación entre los líquidos intrapleurales derecho e izquierdo. El volumen del líquido intrapleural está muy exagerado; normalmente consta de una capa extremadamente delgada de líquido ubicado entre la membrana pleural que cubre la superficie interna de la caja torácica y la membrana pleural que tapiza la superficie de los pulmones.

Enumeración de los pasos seguidos en la respiración

Antes de exponer detalladamente los mecanismos por los cuales el oxígeno y el bióxido de carbono son objeto de intercambio entre las células del organismo y el ambiente externo, resumiremos los pasos correspondientes:

1 **Intercambio de aire entre la atmósfera (ambiente externo) y los alvéolos.** Este proceso comprende el desplazamiento de entrada y salida del aire con respecto a los pulmones, y su distribución en el interior de los mismos. Además de la abundancia de un suministro constante de aire fresco a los alvéolos, se requiere su distribución proporcional a los millones de alvéolos, que hay dentro de cada pulmón. Todo este proceso se llama *ventilación*, y ocurre por flujo masivo.

2 **Intercambio de oxígeno y bióxido de carbono entre el aire alveolar y los capilares pulmonares mediante difusión.** El volumen y la distribución del flujo sanguíneo pulmonar son de máxima importancia para el funcionamiento normal de este proceso.

3 **Transporte de oxígeno y bióxido de carbono por parte de la sangre.** Este proceso constituye un segundo vínculo importante entre los sistemas cardiovascular y respiratorio (el primero es el flujo sanguíneo pulmonar).

4 **Por difusión, se produce un intercambio de oxígeno y bióxido de carbono entre la sangre y los tejidos del organismo, a medida que la sangre fluye a través de los capilares de los tejidos.**

Intercambio de aire entre la atmósfera y los alvéolos: ventilación

El aire, como la sangre, se desplaza por flujo masivo desde una región de alta presión hasta otra de baja presión. Hemos visto (Capítulos 2 y 9) que el flujo masivo puede describirse mediante la ecuación

$$F = k\,(P_1 - P_2)$$

Es decir, el flujo es proporcional a la diferencia de presión entre dos puntos, siendo k la constante de proporcionalidad. Respecto del flujo del aire son pertinentes la *presión atmosférica* y la *presión intraalveolar*; por consiguiente, el flujo gaseoso de entrada o de salida con relación a los pulmones, se formularía así:

$$F = k\,(P_{atm} - P_{alv})$$

A nivel del mar, la presión atmosférica es de 760 mm Hg, y obviamente no está sujeta a control, a diferencia de lo que ocurre al colocar a un hombre dentro de un traje espacial o en una campana de buceo. Dado que la presión atmosférica permanece relativamente constante, si el aire ha de desplazarse para entrar a los pulmones y salir de ellos, la presión pulmonar del aire, es decir, la presión intraalveolar, debe llegar a ubicarse en forma alterna, por debajo y por encima de la presión atmosférica (Figura 10-6).

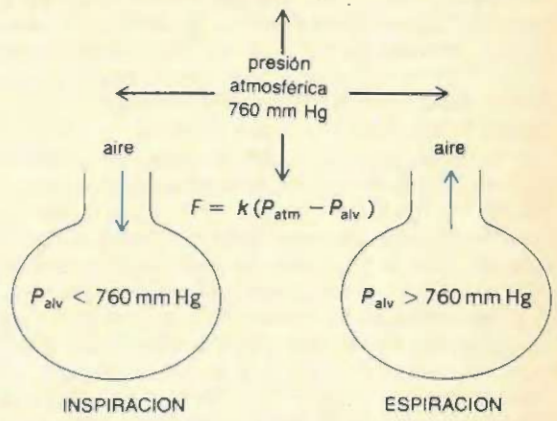


FIGURA 10-6
Relaciones requeridas para la respiración. Cuando la presión alveolar P_{alv} es menor que la presión atmosférica, el aire penetra a los pulmones. El flujo F es directamente proporcional a la diferencia de presiones, siendo k la constante de proporcionalidad.

El concepto de presión intrapleural

Si se abre el tórax de un animal, teniendo el cuidado de cortar solamente la pared torácica pero no el pulmón, es inmediato

el colapso de éste (Figura 10-7). Es precisamente lo que le sucede a una persona al recibir una puñalada en el tórax. Normalmente, la gran elasticidad les permite a los pulmones dilatarse dentro del tórax intacto, pero la fuerza que responde de tal fenómeno queda eliminada cuando se abre el tórax. Esta fuerza es la presión subatmosférica que hay dentro del líquido pleural.

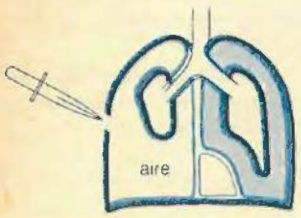


FIGURA 10-7
Colapso pulmonar producido por una herida de arma punzante que penetra a la caja torácica. Nótese que el aire del espacio pleural *no* salió de los pulmones puesto que la pared pulmonar todavía se halla intacta.

En un recién nacido, los pulmones y la caja torácica tienen aproximadamente las mismas dimensiones cuando no están dilatados. Después del nacimiento, la caja torácica crece más rápidamente que los pulmones; por lo tanto, la pared torácica tiende a alejarse de la superficie pulmonar externa, pero la presencia de líquido intrapleural evita la separación. Una analogía (Figura 10-8) puede ayudar a comprender el mecanismo. Imaginemos dos globos de tamaño ligeramente diferente, uno dentro del otro. Dado que el globo interno, más pequeño, está abierto en la parte superior de tal manera que haya comunicación libre entre su interior y el aire atmosférico que rodea el globo mayor, aquél contiene aire a la presión atmosférica. El espacio que hay entre los globos está completamente lleno de agua. Las fuerzas que actúan sobre la pared del globo interno son la presión del aire interno y la presión del agua que lo rodea. Inicialmente, como se observa en la mitad izquierda de la Figura 10-8, estas presiones son aproximadamente iguales, y no hay tensión en la pared del globo interno. Cuando ensanchamos el externo sometiéndolo a tracción en todas direcciones, el globo interno se expande en medida casi igual, y sus paredes se dilatan y se ponen tensas. *Esto se debe a una disminución de la presión del agua que lo rodea*. El agua es *muy poco dilatable*; es decir, cualquier intento de expandir o comprimir un espacio repleto de agua intensifica o disminuye respectivamente, en forma notable, la presión del líquido que hay en dicho espacio (es mucho más difícil comprimir una bomba llena de agua que otra del mismo tamaño, llena de aire). Así, la tracción ejercida sobre el globo externo produce una caída en la presión del líquido que rodea el globo interno, la cual es entonces menor que la presión del aire que hay dentro del globo interno, y un gradiente de presión transmural impele hacia afuera la pared del globo interno. Cuando la pared interna se mueve hacia afuera, la presión del aire interno decae ligeramente, pero el aire atmosférico entra de inmediato por el orificio de tal manera que se mantiene la presión atmosférica. Así, la presión del líquido externo permanece más baja que la del aire interno, y el globo interno se expande hasta que la fuerza de su contracción elástica llega a ser suficiente para equilibrar esta diferencia de presión distensora. El globo se comporta exactamente como un resorte estirado. El fenómeno crucial provocado por la expansión del globo externo es una reducción de la presión líquida que hay entre los globos, lo cual a su vez produce la expansión del globo interno.

Podemos aplicar esta analogía a los pulmones (el globo interno lleno de aire), caja torácica (el globo externo), y líquido intrapleural (el agua que hay entre los dos globos). Al expandirse durante el crecimiento, la caja torácica se aleja ligeramente de la superficie externa de los pulmones. Esto disminuye la *presión del líquido intrapleural* por debajo de la presión del aire intraalveolar, diferencia de presión que obliga a los pulmones a distenderse. Estos deben expandirse virtualmente en el mismo grado de la caja torácica, llegando a dilatarse, en gran medida, sus paredes elásticas. La tendencia de los pulmones a retrotraerse como resultado de dicho estiramiento, se compensa con la diferencia existente entre la presión del aire intraalveolar y la presión del líquido intrapleural.

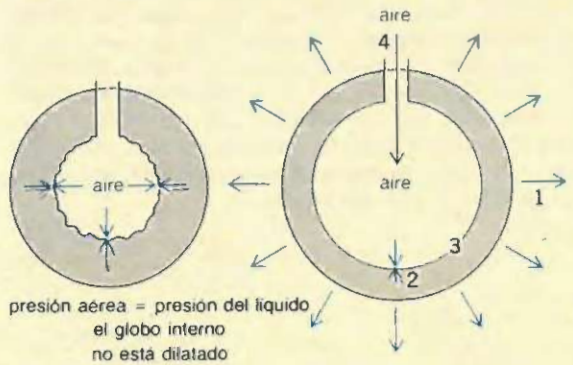


FIGURA 10-8
El líquido que hay entre las dos globos hace expandir el globo interno cuando el externo se expande. ¿En qué forma? *1* El globo externo es expandido por una fuerza exterior. *2* La expansión del espacio líquido hace que disminuya la presión del líquido. *3* La presión del líquido es menor que la presión del aire interno; por tal razón se ensancha la pared del globo interno. *4* Cuando el globo interno se expande, disminuye su presión aérea interna, y el aire se desplaza hacia el interior, desde la atmósfera.

Debe ser ya evidente la razón del colapso del pulmón cuando se abre el tórax. La baja presión intrapleural es significativamente menor que la presión del aire atmosférico que rodea el cuerpo; o sea, es subatmosférica. Cuando se perfora la pared del tórax, el aire atmosférico irrumpe en el espacio intrapleural, se anula la diferencia de presión a través de la pared pulmonar, y sobreviene el colapso del pulmón distendido. El aire que penetra al espacio intrapleural se denomina *neumotórax*.

La presión subatmosférica del líquido intrapleural, generada por las diferentes tasas de crecimiento del pulmón y la caja torácica, se mantiene durante toda la vida[1]. Independientemente del hecho de estar la persona inspirando, espirando, o no respirando en absoluto, la presión intrapleural es siempre más baja que la presión del aire que hay dentro de los pulmones, y éstos están considerablemente tensos. Sin embargo, el gradiente que hay entre las presiones intrapleural e intraalveolar no varía durante la respiración y causa directamente los cambios de tamaño pulmonar que ocurren durante la inspiración y la espiración. Dado que la presión intrapleural se trasmite a través del líquido intratorácico que rodea no sólo los pulmones sino también el corazón y otras estructuras intratorácicas, se la denomina frecuentemente *presión intratorácica*. Recuérdese que (Capítulo 9) la presión intratorácica

[1] Solamente durante una espiración forzada excede la presión intrapleural a la presión atmosférica.

subatmosférica se mencionó al describir las fuerzas que determinan el volumen ventricular diastólico final.

Inspiración

La mitad izquierda de la Figura 10-9 resume los eventos que ocurren durante la inspiración. Exactamente antes de empezar ésta, es decir, al terminar la espiración anterior, la presión intrapleural es subatmosférica (por razones ya explicadas).

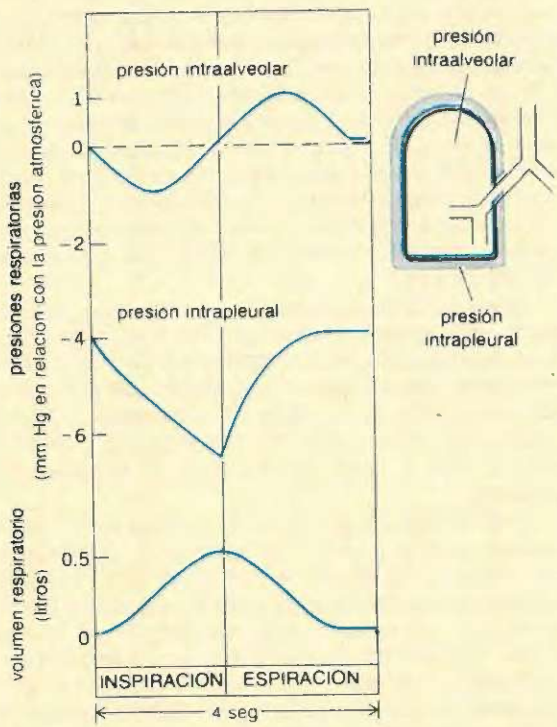


FIGURA 10-9
Resumen de los cambios de presión intraalveolar e intrapleural y del flujo aéreo durante la inspiración y la espiración de 500 ml de aire. Nótese que, en la escala de presión de la izquierda, la presión atmosférica normal (760 mm Hg) tiene, un valor de cero.

La presión intraalveolar, esto es, la presión del aire que hay dentro de los alvéolos, es exactamente atmosférica porque los alvéolos están en comunicación libre con la atmósfera, a través de los conductos. La inspiración se inicia por la contracción del diafragma de los músculos intercostales (Figura 10-10). Cuando se contrae el diafragma, su cúpula se agacha hacia el interior del abdomen, ensanchando así el volumen de la caja torácica. Simultáneamente se contraen los músculos intercostales inspiratorios, adheridos a las costillas, desplazando éstas hacia la parte superior y hacia afuera, y causando en tal forma un aumento en el tamaño de la caja torácica. Tal expansión de dicha caja es tan sólo un ensanchamiento acelerado de los eventos descritos con relación al crecimiento. Al empezar a desplazarse la caja torácica respecto de la superficie pulmonar, disminuye repentinamente la presión del líquido intrapleural, esto es, se hace todavía más subatmosférica. Esto incrementa la diferencia existente entre las presiones intraalveolar e intrapleural, y la pared pulmonar es impelida hacia afuera. Así pues, cuando los músculos inspiratorios aumentan las dimensiones torácicas, los pulmones resultan también forzados a dilatarse por razón de los cambios operados en la presión intrapleural. Esta mayor dilatación del pulmón causa un aumento en los volúmenes de todos los conductos y alvéolos que contienen aire, dentro del pulmón. Al ensancharse los alvéolos, la presión del aire que hay dentro de ellos decae por debajo de la atmosférica, causando así el flujo masivo del aire desde la atmósfera, a través de los conductos, hacia el interior de los alvéolos, hasta que su presión llega a ser nuevamente igual a la atmosférica. En esta forma, el aire es literalmente succionado hacia el interior de los pulmones que se dilatan.

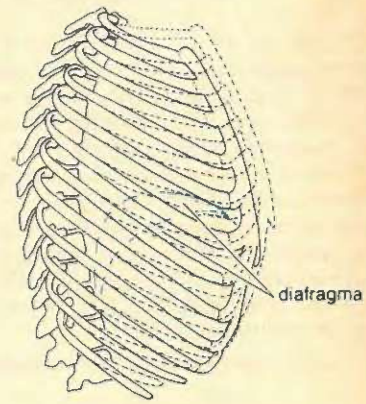


FIGURA 10-10
Movimientos de la pared torácica y del diafragma durante la respiración. Los músculos intercostales, al contraerse, mueven las costillas hacia arriba y hacia afuera, durante la inspiración, mientras el diafragma al contraerse se desplaza hacia abajo. (*Adaptado de McNaught y Callender.*)

Espiración

La expansión del tórax y los pulmones, producida durante la inspiración por la contracción muscular activa, dilata tanto el pulmón como el tejido elástico de las paredes torácicas. Cuando cesa la contracción de los músculos inspiratorios y éstos se relajan, los tejidos dilatados se recogen hasta su longitud original, dado que no queda fuerza alguna que mantenga el estiramiento. Una analogía obvia es el chasquido que produce una banda de caucho estirada en el momento en que se la libera. La retrotracción de los tejidos origina la inversión rápida y completa del proceso inspiratorio, como puede observarse en el lado derecho de la Figura 10-9. El tórax y el pulmón resortan nuevamente a sus dimensiones originales, el aire alveolar se comprime temporalmente de tal manera que su presión excede a la atmosférica, y sale de los alvéolos a través de los conductos hacia la atmósfera. La espiración normal es pues completamente pasiva, y depende tan sólo de la cesación de la actividad de los músculos inspiratorios y de la relajación de los mismos. En determinadas condiciones, sin embargo, y en particular cuando la resistencia al flujo del aire es anormalmente alta, puede facilitarse la espiración mediante la contracción de otro grupo de músculos intercostales y abdominales, que reducen activamente las dimensiones torácicas. Los músculos abdominales ayudan aumentando la presión intraabdominal y haciendo ascender el diafragma hacia el interior del tórax.

Debe anotarse que el análisis de la Figura 10-9 trata los pulmones como si fueran un sólo alvéolo. El hecho es que existen diferencias regionales significativas en la presión tanto intraalveolar como intrapleural, a través de los pulmones y la cavidad torácica. Tales diferencias se deben, en parte, a los efectos de la gravedad y a las diferencias locales existentes en la elasticidad de las estructuras torácicas. Esto puede ser de gran importancia en la determinación del patrón de ventilación, en los estados patológicos.

Relación cuantitativa entre los gradientes de presión atmósfera-interior alveolar y el flujo del aire: resistencia de los conductos del aire

¿Cuál es la relación cuantitativa entre los gradientes de presión atmósfera-interior alveolar y el volumen del flujo del aire? Se la expresa exactamente mediante la misma ecuación[1] dada para el sistema circulatorio:

Flujo = gradiente de presión / resistencia

El volumen de aire que fluye hacia el interior o hacia la parte externa de los alvéolos es directamente proporcional al gradiente de presión que hay entre los alvéolos y la atmósfera, e inversamente proporcional a la *resistencia* que los conductos le presentan al flujo. De ordinario, la magnitud de este gradiente de presión se aumenta al respirar más profundamente, esto es, al aumentar la fuerza de contracción de los músculos inspiratorios. Esto, en su orden, aumenta la expansión de la caja torácica, reduce aún más la presión intrapleural, incrementa la expansión de los pulmones, rebaja la presión intraalveolar, e intensifica el flujo del aire hacia el interior de los pulmones (Figura 10-11).

¿Qué factores determinan la resistencia de los conductos del aire? La resistencia es (*1*) directamente proporcional a la magnitud de las interacciones entre las moléculas gaseosas que fluyen, (2) directamente proporcional a la longitud del conducto del aire, y (*3*) inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio del conducto del aire. Estos factores corresponden naturalmente a los que determinan la resistencia del sistema circulatorio; y en el árbol respiratorio, exactamente como en el circulatorio, la resistencia depende en gran parte del radio de los tubos de conducción.

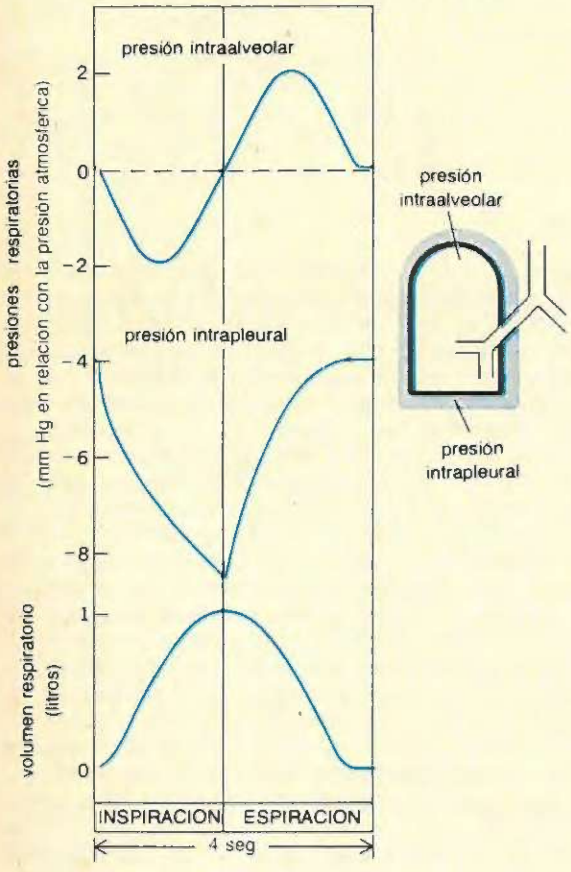


FIGURA 10-11
Resumen de los cambios de presión intraalveolar e intrapleural y del flujo aéreo, durante la inspiración de 1.000 ml de aire. Compárense estos valores con los de la Figura 10-9.

Los diámetros de los conductos del aire son normalmente tan amplios que ofrecen, en verdad, poca resistencia total al flujo del aire, y la interacción entre las moléculas gaseosas es también generalmemte despreciable, como lo es la contribución de la longitud del conducto. Por lo tanto, la resistencia total sigue siendo tan pequeña que los gradientes mínimos de presión son suficientes para producir grandes volúmenes de flujo de aire. Como hemos visto (Figura 10-9), el gradiente de presión promedio durante una respiración normal, en situación de reposo, es inferior a 1 mm Hg; sin embargo, por razón de este gradiente mínimo se desplazan aproximadamente 500 ml de aire.

El diámetro de los conductos del aire llega a ser de extremada importancia en enfermedades tales como el asma, la cual se caracteriza por la constricción bronquiolar del músculo liso y el taponamiento de los conductos del aire por razón de las secreciones bronquiales. La resistencia al flujo del aire puede llegar a ser suficientemente alta para impedir en forma total el flujo, a pesar del gradiente de presión atmósfera-alvéolos.

La dimensión de los conductos y asimismo la resistencia pueden ser alterados por factores físicos, nerviosos, o químicos. El factor físico normal más importante es la simple expansión de los pulmones; durante la inspiración, disminuye la resistencia de los conductos del aire porque el ensanchamiento general de los pulmones ejerce tracción sobre los conductos, y los dilata. Y a la inversa, durante la espiración, aumenta la resistencia de los conductos del aire. Por tal razón, los pacientes aquejados de resistencia anormal de los conductos del aire, como sucede en el asma, tienen mucho menor dificultad en la inhalación que en la exhalación, con el resultado de quedar el aire atrapado en los pulmones y crecer progresivamente el volumen de éstos.

La regulación nerviosa de la dimensión de los conductos del aire es mediada por el sistema nervioso autónomo: las neuronas simpáticas causan relajación del músculo liso de los conductos (disminución de la resistencia), y las parasimpáticas causan contracción del músculo liso (aumento de resistencia). Tales reflejos son importantes para la constricción de los conductos del aire en el momento de inhalar productos químicos irritantes, pero no es clara su contribución precisa al control de la resistencia de los conductos, en condiciones normales.

Como podía esperarse, dado el conocimiento de los efectos de los nervios simpáticos en la resistencia de los conductos del aire, la epinefrina circulante causa también dilatación de tales conductos. Esta es una razón importante para administrales epinefrina, o drogas similares a ésta, a los pacientes que sufren de constricción de los conductos del aire, como en el caso del ataque de asma. Por el contrario, la histamina y ciertos mediadores químicos causan constricción bronquiolar (como también un aumento en la secreción de moco), y pueden ser la causa de la constricción de los conductos que se presentan en ataques de alergia. Esto explica el uso de los antihistamínicos para aliviar los síntomas respiratorios de las alergias.

Hasta aquí, hemos explicado la resistencia *total* de los conductos, pero los cambios *locales* discretos que se produ-

[1] Adviértase que, en cuanto al flujo sanguíneo, simplemente transformamos la ecuación básica, flujo = k ($P_1 - P_2$), utilizando la resistencia que es la recíproca de k.

cen en la resistencia de los conductos son importantes para promover el intercambio eficiente de gases. Los bronquiolos contienen músculo liso altamente sensible a la concentración de bióxido de carbono del medio que lo rodea; la concentración alta de dicho bióxido incrementa la dilatación bronquial, mientras la concentración baja aumenta la constricción. Estos efectos se ejercen, en forma local, directamente en el músculo liso, y son independientes de los nervios u hormonas. ¿Cuál es la importancia de tal sensibilidad? Los pulmones están compuestos aproximadamente de 300 millones de alvéolos discretos, cada uno de los cuales recibe bióxido de carbono, de la sangre de los capilares pulmonares. Para lograr la mayor eficiencia, debe estar disponible para cada alvéolo la proporción adecuada de aire alveolar y sangre capilar, patrón que ayuda a mantener los cambios locales operados en el tono bronquiolar. En la Figura 10-12, por ejemplo, el alvéolo izquierdo está recibiendo demasiado aire en relación con su suministro sanguíneo, y lo contrario sucede con el derecho. Por razón del flujo sanguíneo deficiente, el alvéolo izquierdo recibe poco bióxido de carbono, y el bronquiolo que lo abastece está expuesto a una concentración baja de bióxido de carbono, y se constriñe. A la inversa, el área que se encuentra alrededor del alvéolo derecho escasamente ventilado tiene una concentración alta de bióxido de carbono, y el bronquiolo que lo abastece se dilata. Mediante este mecanismo completamente local se aparean la ventilación y el suministro sanguíneo.

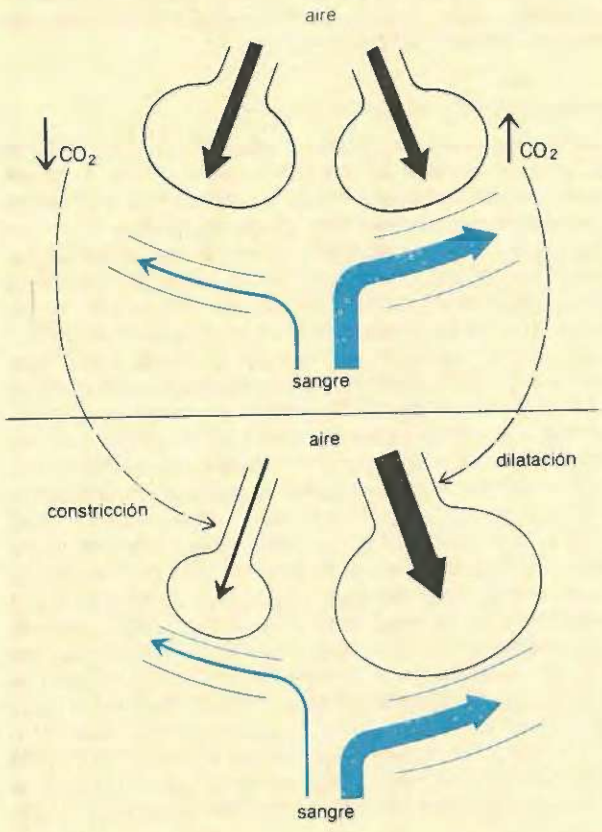


FIGURA 10-12
Ajuste del flujo aéreo al flujo sanguíneo mediante los cambios inducidos por el bióxido de carbono en la constricción bronquiolar. El aumento de bióxido de carbono produce dilatación bronquiolar; y a la inversa, la disminución del bióxido de carbono origina constricción bronquiolar. (*Cuadro superior*) Estado inicial; (*cuadro inferior*) después de la compensación.

Control de las arteriolas pulmonares

El capítulo anterior describió detalladamente la forma en que las arteriolas sistémicas controlan la distribución de la sangre a los diversos órganos y tejidos. Las arteriolas pulmonares realizan una función análoga en el control de la distribución de la sangre a los diferentes capilares alveolares, suministrando así un segundo mecanismo para el apareamiento del flujo del aire y del flujo sanguíneo. Este control se basa, en gran parte, en la gran sensibilidad al oxígeno del músculo liso arteriolar pulmonar; una disminución en la concentración de oxígeno causa constricción arteriolar, mientras un incremento en la concentración del mismo causa vasodilatación. Además, los vasos pulmonares son asimismo sensibles a su concentración local de ion hidrógeno; un aumento en la concentración de ion hidrógeno causa constricción, mientras una disminución en dicha concentración causa vasodilatación. (Como se destacará a continuación, la concentración de ion hidrógeno refleja, en gran parte, la presión parcial del bióxido de carbono). Estos efectos puramente locales (en que no intervienen nervios ni hormonas) del oxígeno e ion hidrógeno en las arteriolas pulmonares constituyen exactamente el caso opuesto de los que ejercen tales elementos en las arteriolas sistémicas (Capítulo 9); no se conoce en absoluto una explicación química de tan sorprendente diferencia. En la Figura 10-13, con el mismo modelo de distribución desigual de la Figura 10-12, el área alveolar izquierda tiene una concentra-

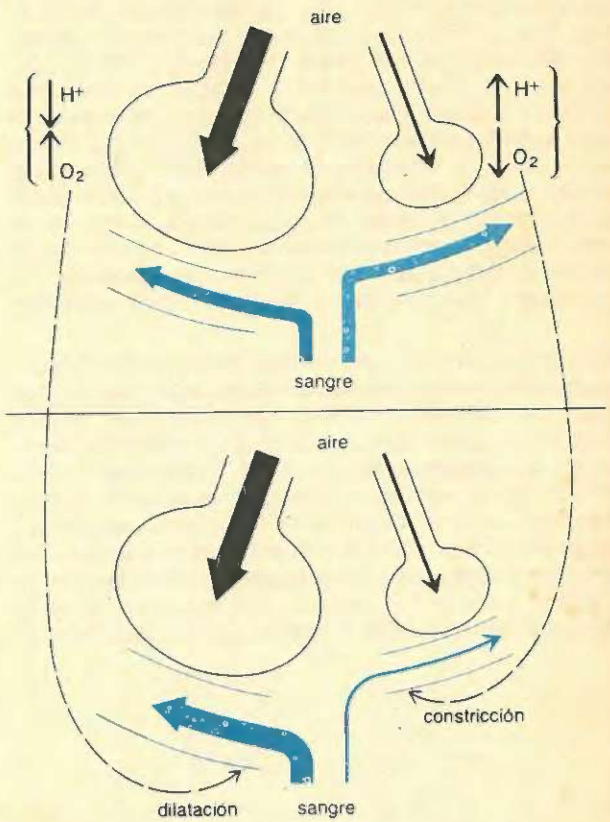


FIGURA 10-13
Ajuste del flujo sanguíneo al flujo aéreo mediante los cambios provocados por el oxígeno y el hidrógeno, en la constricción arteriolar. El aumento de oxígeno y la disminución de ion hidrógeno producen dilatación arteriolar; y a la inversa, la disminución de oxígeno y el aumento de ion hidrógeno originan constricción arterial. (*Cuadro superior*) Estado inicial; (*cuadro inferior*) después de la compensación.

ción alta de oxígeno y una concentración baja de ion hidrógeno porque recibe mucho aire y poca sangre; y a la inversa, el área alveolar derecha tiene una concentración baja de oxígeno y una concentración alta de ion hidrógeno. Esto causa la vasoconstricción de la arteriola derecha y la dilatación de la izquierda, y arroja la sangre del alvéolo escasamente ventilado al alvéolo de buena ventilación. Naturalmente, los eventos de las Figuras 10-12 y 10-13 ocurren en forma simultánea (Tabla 10-1), de tal manera que la situación final se halla en algún punto intermedio. El resultado neto es el apareamiento eficiente del flujo del aire y del flujo sanguíneo en 300 millones de alvéolos.

TABLA 10-1
Principales factores que controlan la resistencia de los conductos aéreos y vasos pulmonares

	Conductos aéreos	Arteriolas
Constricción:	Histamina	$\downarrow O_2$
	Nervios parasimpáticos	$\uparrow H^+$
	$\downarrow CO_2$	
Dilatación:	Epinefrina	$\uparrow O_2$
	Nervios simpáticos	$\downarrow H^+$
	$\uparrow CO_2$	

Antes de dejar este punto de la circulación pulmonar, queremos hacer hincapié en el hecho descrito en el Capítulo 9, de que la circulación pulmonar es un circuito de baja presión. La presión capilar pulmonar normal es solamente de 15 mm Hg. Esta es la fuerza principal que favorece el desplazamiento del fluido que sale de los capilares pulmonares para entrar en el intersticio y los alvéolos. Se halla muy por debajo de la fuerza principal que favorece la absorción, a saber la presión osmótica coloidal del plasma, de 25 mm Hg. Según esto, los alvéolos normalmente permanecen secos, rasgo esencial del intercambio gaseoso normal. Si la presión capilar pulmonar ha de aumentar en gran manera, como ocurre cuando "falla" el ventrículo izquierdo, el fluido se acumula en los alvéolos (edema pulmonar), con graves consecuencias para el intercambio de gases a través de la pared alveolar.

Cambios producidos en el volumen pulmonar durante la respiración

El volumen del aire que entra a los pulmones o sale de ellos durante una sola respiración se denomina *volumen corriente* (Figura 10-14). Para una respiración en condiciones de reposo, es aproximadamente de 500 ml. Todos somos conscientes de que la expulsión torácica, en situación de reposo, es pequeña, comparada con la de un esfuerzo respiratorio máximo. El volumen de aire que puede inspirarse al nivel y por encima del volumen corriente de reposo se denomina *reserva inspiratoria*, y asciende a una cantidad que oscila entre los 2.500 y los 3.500 ml de aire. Al final de una espiración normal, los pulmones contienen todavía una gran cantidad de aire, parte del cual puede ser exhalado por la contracción activa de los músculos espiratorios; se la denomina *reserva espiratoria*, y mide aproximadamente 1.000 ml de aire. Aún después de una espiración máxima, permanece todavía en los pulmones cierta cantidad de aire (aproximadamente 1.000 ml), lo cual se denomina *volumen residual*.

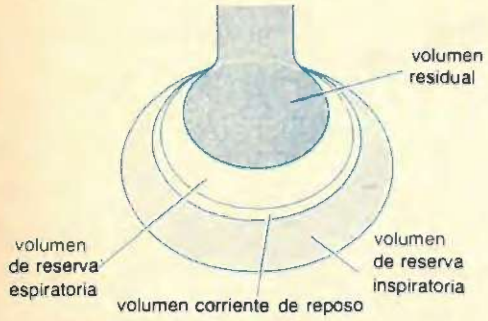


FIGURA 10-14
Volúmenes pulmonares. (*Adaptado de Comroe.*)

¿Cuál es pues la cantidad máxima de aire que puede entrar o salir en una sola respiración? Es la suma de los volúmenes de corriente normal, reserva inspiratoria, y reserva espiratoria. Este volumen total se denomina *capacidad vital*. Durante el trabajo o el ejercicio intensos, una persona utiliza parte tanto de la reserva inspiratoria como de la espiratoria (especialmente de la primera) pero rara vez usa más del 50 por ciento de su capacidad vital total, porque las respiraciones más profundas que ésta, requieren una actividad extenuante de los músculos inspiratorios y espiratorios. La mayor profundidad de la respiración durante el ejercicio incrementa en gran manera la ventilación pulmonar, y aumentos aún mayores se logran mediante la aceleración del ritmo respiratorio.

La *ventilación pulmonar total* por minuto (*volumen ventilatorio por minuto*) se determina multiplicando el volumen corriente por la tasa respiratoria (expresada en respiraciones por minuto). Por ejemplo, en situación de reposo, una persona normal desplaza aproximadamente 500 ml de aire hacia el interior y fuera de los pulmones en cada respiración, y respira 10 veces por minuto. El volumen ventilatorio total por minuto es, por lo tanto, de 500 ml × 10 = 5.000 ml de aire por minuto. Sin embargo, como veremos, no todo este aire está disponible para el intercambio con la sangre.

Distribución del aire dentro de los pulmones

Espacio muerto anatómico El tracto respiratorio, como hemos visto, está compuesto de los conductos del aire, y de los alvéolos. Dentro de los pulmones, los intercambios de gases con la sangre ocurren tan sólo en los alvéolos y no en los conductos del aire, el volumen total de lo cual es aproximadamente de 150 ml. Imagínese, por lo tanto, lo que ocurre durante la espiración: 500 ml de aire son expulsados de los alvéolos, a través de los conductos. Aproximadamente 350 ml de este aire se exhalan por la nariz o por la boca, pero aproximadamente 150 ml permanecen todavía en los conductos al final de la espiración. Durante la siguiente inspiración, fluyen hacia el interior de los alvéolos 500 ml de aire, pero los primeros 150 ml del aire que entra no son atmosféricos, sino los 150 ml del aire alveolar que había quedado. Así pues, tan sólo 350 ml de aire atmosférico nuevo entran a los alvéolos durante la inspiración. Al final de ésta, 150 ml de aire fresco llena también los conductos del aire, pero no puede presentarse allí intercambio gaseoso alguno con la sangre. En la espiración siguiente, dicho aire nuevo es expedido y reemplazado nuevamente por aire alveolar viejo, completándose así el ciclo. El resultado final consiste en que los 150 ml de aire atmosférico que entran al sistema respiratorio durante cada inspiración nunca llegan a los alvéolos; simplemente entran a los conductos del aire para luego salir de ellos. Por no permitir dichos conductos el intercambio gaseoso con la sangre, el espacio que hay dentro de ellos se denomina *espacio muerto anatómico*.

El volumen de aire atmosférico nuevo que entra a los alvéolos durante cada inspiración es, por lo tanto, igual al volumen corriente total menos el volumen de aire del espacio anatómico muerto. Así pues, para una respiración normal,

Volumen corriente = 500 ml
Espacio muerto anatómico = 150 ml
Aire nuevo que entra a los alvéolos = 350 ml

Este total se denomina *ventilación alveolar*. El término es algo confuso porque parece indicar que en cada respiración sólo entran a los alvéolos y salen de ellos 350 ml de aire. Lo cual no es cierto –el total es de 500 ml de aire, pero solamente 350 ml de aire nuevo.

¿Cuál es la importancia del espacio muerto anatómico y de la ventilación alveolar? El volumen ventilatorio total por minuto es igual al volumen corriente de cada respiración multiplicado por el número de respiraciones por minuto. Pero dado que tan sólo esa parte del aire atmosférico inspirado que entra a los alvéolos, esto es, la ventilación alveolar, es útil para el intercambio de gases con la sangre, la magnitud de la ventilación alveolar es de mucho mayor importancia que la magnitud de la ventilación pulmonar total, como puede demostrarse rápidamente por los datos de la Tabla 10-2.

En este experimento, el sujeto A respira rápidamente pero en forma superficial, B de manera normal, y C lenta y profundamente. Cada sujeto tiene exactamente el mismo volumen ventilatorio total, es decir, cada cual introduce a los pulmones y arroja de ellos la misma cantidad de aire por minuto. Sin embargo, cuando le sustraemos al volumen ventilatorio total la ventilación del espacio muerto anatómico, encontramos marcadas diferencias en la ventilación alveolar. El sujeto A no tiene ventilación alveolar en absoluto, (y en pocos minutos perdería el conocimiento), mientras C tiene una ventilación alveolar considerablemente mayor que la de B, el cual está respirando normalmente. La deducción importante que ha de sacarse de este ejemplo es la de que el aumento de profundidad en la respiración es mucho más efectiva para elevar la ventilación alveolar que un aumento equivalente en el ritmo respiratorio. Y a la inversa, una disminución en la profundidad puede conducir a una reducción crítica de la ventilación alveolar. Esto se debe a que una parte de *cada* volumen corriente representa ventilación de espacio muerto anatómico. Si disminuye el volumen corriente, tal fracción crece hasta representar, eventualmente, como en el sujeto A, el volumen corriente total. Por otra parte, cualquier aumento en el volumen corriente se encamina en forma total al incremento de la ventilación alveolar. Esta se calcula como sigue:

Ventilación alveolar (ml/min)

= frecuencia (respiraciones/min)

×[volumen corriente (ml) − espacio muerto (ml)]

Estos conceptos tienen importantes implicaciones fisiológicas. La mayoría de las situaciones que, como el ejercicio, exigen un aumento en el suministro de oxígeno (y eliminación del bióxido de carbono) buscan, en forma refleja, un aumento relativamente mayor de profundidad que de tasa respiratoria. Indudablemente, los atletas bien entrenados pueden realizar ejercicio moderado con poco o ningún aumento en el ritmo respiratorio. Los mecanismos mediante los cuales se controlan el ritmo y la profundidad de la respiración se explicarán en una sección posterior de este capítulo.

Espacio muerto alveolar Cierta cantidad de aire inspirado no es útil para el intercambio con la sangre aunque llegue a los alvéolos porque algunos de éstos, por diversas razones, reciben un suministro sanguíneo demasiado reducido para su tamaño. El aire que entra a tales alvéolos durante la inspiración no logra un intercambio efectivo de gases por razón de la deficiencia sanguínea. El aire inspirado en este *espacio muerto alveolar* debe distinguirse del que se encuentra en el espacio muerto anatómicó. Es realmente reducido en personas normales, pero puede llegar a proporciones letales en varias clases de enfermedad pulmonar. Como hemos visto, queda reducido a un mínimo por los mecanismos locales que aparean los flujos del aire y de la sangre.

El trabajo de la respiración

Durante la inspiración, la contracción muscular activa suministra la energía requerida para expandir el tórax y los pulmones. ¿Qué determina la cantidad de trabajo que han de realizar estos músculos a fin de suministrar determinado grado de ventilación? Está ante todo la dilatabilidad del tórax y los pulmones. Para lograr la expansión, estas estructuras deben estirarse. Cuanto mayor es la facilidad con que se estiran, tanto menor es la energía requerida para determinado grado de expansión. Gran parte del trabajo de la respiración implica el estiramiento del tejido elástico del pulmón, pero una parte aún mayor llega a dilatar un tipo diferente de "tejido" –el agua misma–. El aire que hay dentro de cada alvéolo está separado de las membranas alveolares por un estrato de líquido extremadamente delgado; en cierto sentido, por lo tanto, los alvéolos pueden considerarse como burbujas llenas de aire y tapizadas de agua. En una interfase de aire-agua, las fuerzas de atracción que operan entre las moléculas del agua las comprimen contra el aire que hay dentro de la burbuja (Figura 10-15). Esta fuerza, denominada *tensión superficial*, le da al tapizado de agua una gran similitud a un caucho altamente estirado que tiende siempre a recogerse, y se resiste a un mayor estiramiento. Así pues, la inspiración requiere energía considerable que extienda los pulmones, por razón de la dificultad de la distensión de estas burbujas alveolares. Indudablemente, la tensión superficial del agua pura es tan grande que la expansión pulmonar requeriría un esfuerzo muscular extenuante, y los pulmones tenderían al colapso. Es extremadamente importante, por lo tanto, que las células alveolares especializadas produzcan un complejo fosfolipoproteico, conocido como *surfactante pulmonar*, el cual se entrevera con las moléculas de agua y reduce notablemente su fuerza de cohesión, rebajando así la tensión superficial. El surfactante es suministrado continuamente por las células alveolares, y la ventilación normal de los pulmones parece ser el estímulo de su producción. Un ejemplo sorprendente de lo que ocurre cuando hay poco surfactante se encuentra en la enfermedad conocida como "síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido" que frecuentemente aqueja a los niños de nacimiento prematuro, cuyas células sintetizadoras de surfactante son demasiado inmaduras para funcionar en forma adecuada. El niño es capaz de inspirar sólo mediante esfuerzos extenuantes que pueden causarle, en última instancia, el agotamiento

TABLA 10-2
Efecto de los patrones respiratorios sobre la ventilación alveolar

Sujeto	Volumen corriente, ml/respiración	× Frecuencia, resps. min	= ventilación pulmonar total, ml/min	− Ventilación espacio muerto, ml/min	= Ventilación alveolar, ml/min
A	150	40	6.000	150 × 40 = 6.000	0
B	500	12	6.000	150 × 12 = 1.800	4.200
C	1.000	6	6.000	150 × 6 = 900	5.100

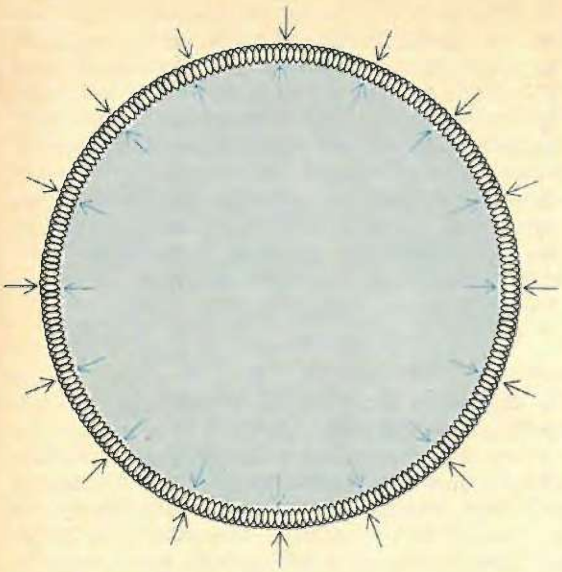


FIGURA 10-15
Fuerzas que actúan sobre la superficie de una burbuja. Los resortes y las flechas obscuras representan la tensión superficial resultante de las fuerzas cohesivas de las moléculas de agua en la interfase aire-agua. A esta tensión se opone la presión del aire del interior de la burbuja (flechas de color).

total, la incapacidad de respirar, el colapso pulmonar, y la muerte. El reciente descubrimiento accidental de que la administración de esteroides suprarrenales aumenta notablemente el proceso de maduración de las células sintetizadoras de surfactante puede suministrar un medio importante de combatir tal enfermedad.

El segundo factor determinante del grado de trabajo muscular requerido para determinada cantidad de ventilación es la magnitud de la resistencia de los conductos del aire. Al crecer ésta por razón de la constricción bronquiolar o de las secreciones (como sucede en el asma), el gradiente ordinario de presión no es suficiente para la inhalación adecuada de aire, y se requiere una respiración más profunda a fin de crear un gradiente mayor de presión.

Por esta exposición (y por la observación del ejercicio fuerte de un atleta) podría imaginarse que el trabajo de la respiración agota la mayor parte de la energía consumida por el cuerpo. No es así; en una persona normal, aún durante el ejercicio pesado, la energía requerida para la respiración constituye aproximadamente tan sólo un 3 por ciento del gasto total. Sólo en la enfermedad, cuando el trabajo de la respiración se incrementa notablemente debido a los cambios estructurales que causan en el pulmón o en el tórax la pérdida de surfactante o el aumento de resistencia de los conductos del aire, llega a convertirse la respiración misma en una forma agotadora de ejercicio.

Intercambio y transporte de gases en el cuerpo

Terminamos así la exposición de la ventilación alveolar, pero éste es tan sólo el primer paso del proceso respiratorio. El oxígeno debe desplazarse a través de las membranas alveolares hacia el interior de los capilares pulmonares, y debe ser transportado por la sangre a los tejidos, abandonar luego los capilares de los tejidos, y cruzar finalmente las membranas celulares para lograr entrar a las células. El bióxido de carbono ha de seguir un camino similar pero invertido (Figura 10-16). En situación de reposo, las células del cuerpo consumen cada minuto aproximadamente 200 ml de oxígeno, y producen más o menos la misma cantidad de bióxido de carbono. Las cantidades respectivas dependen primordialmente del tipo de nutrientes con que se produzca la energía; por ejemplo, cuando se utiliza glucosa, se produce una molécula de bióxido de carbono por cada molécula de oxígeno consumido:

$$C_6H_{12}O_6 + 6O \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + \text{energía}$$

La relación (CO_2 producido) / (O_2 consumido) se conoce como *cociente respiratorio* (CR) y, según esto, es 1 para la glucosa. Cuando se utiliza grasa, se producen solamente 7 moléculas de bióxido de carbono por cada 10 moléculas de oxígeno consumido, y CR = 0,7. Por motivos de simplificación, la Figura 10-16 supone que las cantidades de bióxido de carbono y oxígeno son iguales, y los volúmenes totales de aire inspirado y espirado son por lo tanto idénticos.

En situación de reposo, la ventilación pulmonar total es

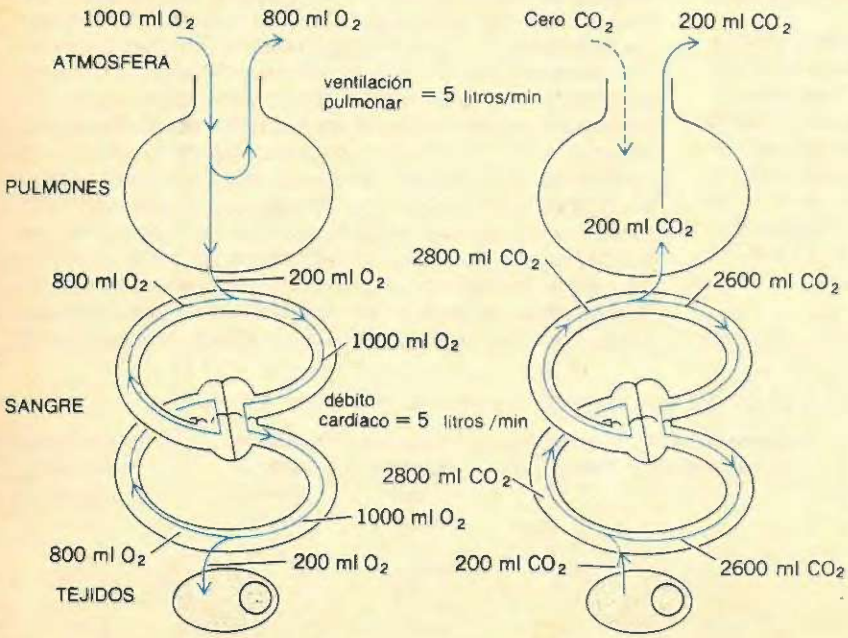


FIGURA 10-16
Resumen de los intercambios entre atmósfera, los pulmones, la sangre y los tejidos, durante 1 min. Se supone que el RQ es 1.

igual a 5 litros de aire por minuto. Dado que solamente el 20 por ciento del aire atmosférico es oxígeno (la mayor parte del resto es nitrógeno), la entrada total de oxígeno es 20% × 5 litros = 1 litro de O_2 por minuto. De este oxígeno inspirado, 200 ml cruzan los alvéolos hacia el interior de los capilares pulmonares, y los 800 ml restantes son exhalados. Estos 200 ml de oxígeno son llevados por 5 litros de sangre, que es el flujo sanguíneo pulmonar (débito cardíaco) por minuto. Adviértase, sin embargo, que la sangre que entra a los pulmones contiene ya grandes cantidades de oxígeno al cual se agregan estos 200 ml. Esta sangre es bombeada luego por el ventrículo izquierdo a través de los capilares de los tejidos del cuerpo, y 200 ml de oxígeno salen de la sangre para ser tomados y utilizados por las células. Dado que de la sangre sale tan sólo una parte de su oxígeno total, aquélla conserva cierta cantidad de éste al regresar al corazón y a los pulmones. Es obvio pero importante que las cantidades de oxígeno agregadas a la sangre en los pulmones, y retiradas en los tejidos, son idénticas. Como se observa en la Figura 10-16, el camino se invierte para el bióxido de carbono. Como veremos, la mayor parte del bióxido de carbono de la sangre se halla en la forma de HCO_3^-, pero por motivos de simplificación lo hemos presentado como CO_2.

El bombeo de la sangre por parte del corazón obviamente impele el oxígeno y bióxido de carbono por entre los pulmones y tejidos, pero, ¿qué fuerzas inducen el movimiento neto de estas moléculas a través de las membranas alveolares, capilares y celulares? Es la *difusión. Para el oxígeno y bióxido de carbono no existe transporte alguno a través de la membrana; se desplazan solamente por difusión pasiva*. Como se explicó en el Capítulo 2, la difusión puede efectuar el transporte neto de una sustancia solamente cuando, respecto de ella, existe un gradiente de concentración. La comprensión de los mecanismos implicados depende del conocimiento que se tenga de ciertas propiedades químicas y físicas básicas de los gases, a las cuales nos referimos en seguida.

Propiedades básicas de los gases

Un gas consta de moléculas individuales que se desplazan constantemente a grandes velocidades. Dado que las moléculas, en su rápido movimiento, bombardean las paredes del recipiente que las contiene, ejercen cierta *presión* contra dichas paredes. La magnitud de la presión crece con cualquier factor que incremente el bombardeo. La presión que ejerce un gas es proporcional (*1*) a la temperatura, porque el calor aumenta la velocidad de desplazamiento de las moléculas, y (*2*) a la concentración del gas, esto es, al número de moléculas por unidad de volumen. En otros términos, cuando se comprime cierto número de moléculas en un volumen más reducido, ocurren más colisiones con las paredes porque las moléculas tienen que atravesar una distancia más corta.

La presión de un gas es, por lo tanto, una medida de la concentración y rapidez de sus moléculas. Los gases se desplazan de una región de presión superior a otra región de presión inferior, y la difusión es por lo tanto el resultado del movimiento continuo de las moléculas del gas. Algunas moléculas, naturalmente, se desplazan contra el gradiente, pero muchas más se desplazan de la región de presión superior a la de presión inferior, y debemos hablar realmente de difusión *neta*.

Es de gran importancia la relación entre los diferentes gases que se encuentran en el mismo recipiente, esto es, entre los diversos tipos de moléculas, tales como las del oxígeno y nitrógeno. En una mezcla de gases, la presión que cada gas ejerce es independiente de la presión ejercida por los otros ya que las moléculas de gas ordinariamente distan de tal manera unas de otras que no producen interferencia mutua. Puesto que cada gas se comporta como si no estuviera presente ningún otro gas, la presión total de una mezcla de gases es simplemente la suma de las presiones individuales. Estas, que se denominan *presiones parciales*, se denotan mediante una *P* seguida del símbolo del gas, siendo por lo tanto la representación de la presión parcial del oxígeno, P_{O_2}. Las presiones gaseosas se expresan ordinariamente en milímetros de mercurio, las mismas unidades utilizadas para expresar la presión hidrostática.

Comportamiento de los gases en los líquidos

Varios factores determinan la captación de los gases por parte de los líquidos, y el comportamiento de los gases disueltos en los líquidos. Cuando un gas libre entra en contacto con un líquido, el número de moléculas gaseosas que se disuelven en el líquido es directamente proporcional a la presión del gas. Este fenómeno es claro por la definición básica de presión. Supóngase, por ejemplo, que se coloca oxígeno en un recipiente cerrado lleno de agua hasta la mitad. Las moléculas de oxígeno bombardean constantemente la superficie del agua, y algunas entran en ésta y se disuelven. Dado que el número de moléculas que dan contra la superficie es directamente proporcional a la presión del gas de oxígeno P_{O_2}, el número de moléculas que entran al agua es también directamente proporcional a la P_{O_2}. ¿Cuántas moléculas de las que entran permanecen realmente en el agua? Puesto que las moléculas de oxígeno disueltas se hallan también en continuo movimiento, algunas de ellas golpean desde abajo la superficie del agua, y escapan hacia el oxígeno libre que está encima. La tasa de escape y la de entrada, con relación al agua, son iguales cuando las tasas de bombardeo son iguales, esto es, cuando las presiones del oxígeno que hay en el gas libre llegan a ser idénticas a las del oxígeno que hay en el agua. Volvemos, por lo tanto, a nuestra afirmación inicial: el número de moléculas gaseosas que han de divsolverse en un líquido es directamente proporcional a la presión del gas. Cuando la presión del gas libre es superior a la presión del gas que hay en el líquido, debe disolverse cierto número de moléculas en el líquido a fin de equilibrarse la presión del gas disuelto con la presión del gas libre. Y a la inversa, si un líquido que contiene un gas disuelto a alta presión es expuesto a ese mismo gas que hallándose libre tiene una presión inferior, las moléculas gaseosas abandonan el líquido y entran al gas libre hasta igualarse las presiones del gas libre y del gas disuelto. Estos son precisamente los fenómenos que ocurren entre el aire alveolar y la sangre capilar pulmonar.

Debe ser asimismo evidente que las moléculas de gas disueltas se difunden *dentro* del líquido, pasando de una región de presión gaseosa superior a otra de presión inferior, efecto que sustenta el intercambio de gases entre las células, el líquido de los tejidos, y la sangre capilar de todo el cuerpo.

Esta exposición se ha hecho en términos de proporcionalidades, y no de cantidades absolutas. Este número de moléculas de gas que han de disolverse en un líquido es *proporcional* a la presión del gas, pero el número *absoluto* depende también de la *solubilidad* del gas en el líquido. Así pues, si a presiones iguales, se expone un líquido a dos gases diferentes, las cantidades de moléculas que de cada gas se disuelven, en situación de equilibrio, lejos de ser idénticas, reflejan las solubilidades de los dos gases. Sin embargo, al duplicarse las presiones gaseosas, se dobla el número de moléculas de gas disueltas.

Gradientes de presión del oxígeno y bióxido de carbono dentro del cuerpo

Con estas propiedades gaseosas básicas como fundamento,

podemos explicar la difusión del oxígeno y bióxido de carbono a través de las membranas alveolares, capilares, y celulares. Las presiones de estos gases en el aire atmosférico y en los diversos sitios del cuerpo aparecen en la Figura 10-17, respecto de una persona que se halla en situación de reposo, a nivel del mar. El resto de esta sección está dedicado a una elaboración de esta figura.

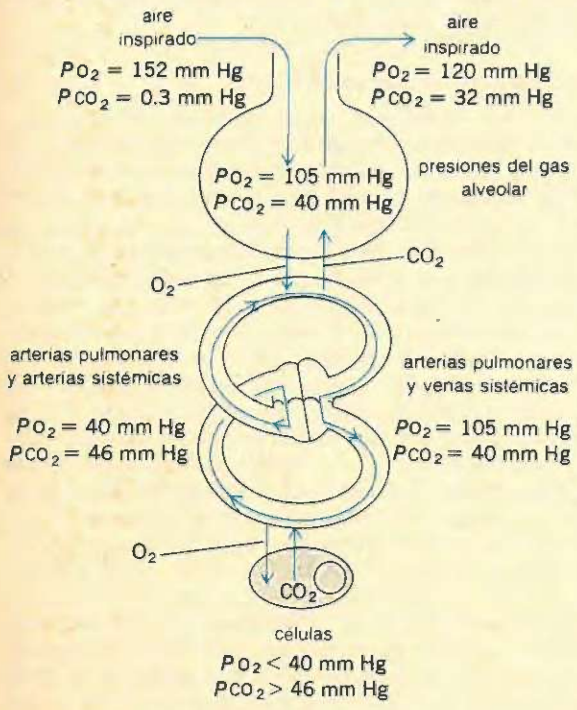


FIGURA 10-17
Resumen de las presiones de bióxido de carbono y oxígeno en el aire inspirado y espirado, en varios sitios del organismo.

El aire atmosférico consta primordialmente de nitrógeno y oxígeno, y cantidades muy pequeñas de vapor de agua, bióxido de carbono, y gases inertes tales como el argón. La suma de las presiones parciales de todos estos gases se denomina *presión atmosférica* o *presión barométrica*. Varía en las diferentes partes del mundo, como resultado de las diferencias de altura, pero a nivel del mar es de 760 mm Hg. Dado que el aire tiene el 20 por ciento de oxígeno, la P_{O_2} del aire inspirado es el 20 % × 760 = 152 mm Hg.

La primera pregunta sugerida por la Figura 10-17 es la de por qué las presiones parciales de los elementos del aire espirado no son idénticas a las del aire alveolar. Recuérdese que aproximadamente 150 ml del aire atmosférico inspirado en cada respiración en vez de descender hasta el interior de los alvéolos, permanece en los conductos del aire (espacio muerto). Este aire no intercambia bióxido de carbono u oxígeno con la sangre, y es espirado juntamente con el aire alveolar durante la espiración subsiguiente. Por lo tanto, la P_{O_2} y la P_{CO_2} del aire espirado total son superiores e inferiores, respectivamente, a las del aire alveolar.

La siguiente pregunta se relaciona con las presiones gaseosas alveolares mismas. Podría razonarse lógicamente que las presiones gaseosas alveolares deberían variar considerablemente durante el ciclo respiratorio, dado que el aire atmosférico no entra sino durante la inspiración. De hecho, sin embargo, las variaciones en la P_{O_2} y P_{CO_2} alveolares son, durante el ciclo, tan pequeñas que se las puede despreciar porque, como se explicó en la sección de los volúmenes pulmonares, después de la inspiración, queda siempre dentro de los pulmones un gran volumen de gas. Este gas alveolar remanente contiene grandes cantidades de oxígeno y bióxido de carbono, y cuando entra el aire nuevo, se mezcla con el aire alveolar que está ya presente, rebajando así su P_{CO_2} y elevando su P_{O_2}, pero tan sólo en medida muy reducida. Por tal razón, las presiones parciales del gas alveolar permanecen *relativamente* constantes a través de todo el ciclo respiratorio, y podemos utilizar las presiones alveolares individuales de la Figura 10-17 en el análisis que vamos a hacer del intercambio capilar alveolar, pasando por alto las fluctuaciones menores.

La pregunta siguiente se relaciona con el intercambio de gases entre los alvéolos y la sangre capilar pulmonar. La sangre que entra a los capilares pulmonares es naturalmente sangre venosa sistémica, bombeada a los pulmones a través de las arterias pulmonares. Habiendo llegado de los tejidos, tiene una alta P_{CO_2} (46 mm Hg) y una baja P_{O_2} (40 mm Hg). Al correr a través de los capilares pulmonares, se halla separada del aire alveolar tan sólo por un estrato muy delgado de tejido. Las diferencias en las presiones parciales del oxígeno y bióxido de carbono de los dos lados de esta membrana capilar alveolar originan la difusión neta del oxígeno en la sangre, y del bióxido de carbono en los alvéolos. Al ocurrir tal difusión, se eleva la P_{O_2} por encima de su valor original, y decae la P_{CO_2}. La difusión neta de estos gases cesa cuando se igualan las presiones parciales alveolares y capilares. En una persona normal, las tasas de difusión del oxígeno y bióxido de carbono son tan rápidas, y la velocidad del flujo sanguíneo a través de los capilares es tan lenta que siempre se alcanza el equilibrio completo (en situación de reposo un glóbulo rojo gasta 0,75 seg para pasar a través de los capilares pulmonares). Por lo tanto, la sangre que sale de los pulmones para regresar al corazón y ser bombeada al interior de las arterias tiene las mismas P_{O_2} y P_{CO_2} del aire alveolar. (Realmente la P_{O_2} de la sangre arterial es ligeramente inferior a la del aire alveolar, pero en este análisis pasaremos por alto tal diferencia.)

La difusión de los gases entre los alvéolos y los capilares puede dificultarse en diferentes formas. La enfermedad del enfisema, relacionada íntimamente con el humo del cigarrillo, se caracteriza por la ruptura de las paredes capilares alveolares y la formación de alvéolos menos numerosos pero de mayor tamaño. El resultado es una reducción del área total disponible para la difusión. En un tipo diferente de defecto causado por engrosamiento de la membrana o por edema pulmonar, el área disponible para la difusión es normal pero las moléculas deben atravesar una distancia mayor. Finalmente, sin adquirir mayor espesor, las paredes capilares alveolares pueden hacerse más densas y menos permeables, como sucede cuando se inhala berilio, el cual se deposita en las paredes.

Al entrar la sangre arterial a los capilares del cuerpo, queda separada del líquido intersticial tan sólo por la membrana delgada y altamente permeable de los capilares. El líquido intersticial, a su vez, se halla separado del líquido intracelular por las membranas celulares que son asimismo completamente permeables al oxígeno y bióxido de carbono. Las reacciones metabólicas que ocurren dentro de estas células constantemente consumen oxígeno y producen bióxido de carbono. Por lo tanto, como se observa en la Figura 10-17, la P_{O_2} intracelular es más baja, y la P_{CO_2} es más alta que en la sangre. Como resultado, se presenta una difusión neta de oxígeno de la sangre a las células, y una difusión neta de bióxido de carbono de las células a la sangre. De esta manera, al fluir la sangre a través de los capilares, decrece su P_{O_2} y se eleva su P_{CO_2} hasta lograrse el equilibrio hacia el extremo de los capilares. Esto explica los valores sanguíneos venosos de la Figura 10-17. La sangre venosa regresa al

ventrículo derecho y es bombeada a los pulmones, donde empieza nuevamente todo el proceso.

En resumen, no se requieren en absoluto mecanismos activos de transporte para explicar el intercambio de gases en los pulmones y tejidos. El consumo de oxígeno en las células y el suministro de oxígeno nuevo a los alvéolos crean gradientes de Po_2 que producen difusión neta de oxígeno de los alvéolos a la sangre de los pulmones, y de la sangre a las células del resto del cuerpo. Y a la inversa, la producción de bióxido de carbono por parte de las células, y su eliminación de los alvéolos mediante la espiración, crean gradientes de Pco_2 que producen difusión neta de bióxido de carbono de la sangre a los alvéolos de los pulmones, y de las células a la sangre del resto del cuerpo.

Transporte del oxígeno en la sangre: el papel de la hemoglobina

La Tabla 10-3 resume el contenido de oxígeno de la sangre arterial. Cada litro de sangre arterial contiene el mismo número de moléculas de oxígeno que se encuentra en 200 ml de oxígeno gaseoso. El oxígeno se halla presente en dos formas: (1) físicamente disuelto en el agua de la sangre, y (2) químicamente ligado a las moléculas de *hemoglobina*. La cantidad de oxígeno que puede disolverse físicamente en la sangre es directamente proporcional a la Po_2 de la sangre, pero por ser el oxígeno relativamente insoluble en agua, tan sólo 3 ml de oxígeno pueden disolverse en 1 litro de sangre a la Po_2 alveolar y arterial normales de 100 mm Hg. Por el contrario, en 1 litro de sangre, los glóbulos rojos, químicamente ligados a la hemoglobina, transportan 197 ml de oxígeno, más del 98 por ciento del total.

TABLA 10-3
Contenido de oxígeno de la sangre arterial

1 litro de sangre arterial contiene:

3 ml	O_2 disuelto físicamente
197 ml	O_2 ligado químicamente a la hemoglobina
Total 200 ml	O_2

Débito cardíaco = 5 litros/min
O_2 llevado a los tejidos/min = 5 × 200 = 1.000 ml

Cada mililitro de sangre contiene aproximadamente 5.000 millones de eritrocitos. Dado que en una persona promedio hay aproximadamente 5.000 ml de sangre, el total de eritrocitos del cuerpo humano son unos 25 billones. La forma de estas células es la de un disco bicóncavo, esto es, más grueso hacia el borde que hacia el centro. Su espesor es aproximadamente de 2 μm hacia el borde del disco y de 1 μm hacia el centro, y el diámetro promedio apenas sobrepasa los 7 μm. Esta forma y estas dimensiones reducidas tienen valor de adaptación en cuanto el oxígeno y el bióxido de carbono pueden difundirse rápidamente a través de todo el interior celular. La notable característica fisiológica de los eritrocitos es la presencia de la proteína hemoglobina que contiene hierro, la cual constituye aproximadamente una tercera parte del peso celular total. Otra sustancia de los eritrocitos, de gran importancia, es la enzima *anhidrasa carbónica* que, como veremos, facilita el transporte del bióxido de carbono.

La reacción química entre el oxígeno y la hemoglobina se expresa generalmente así:

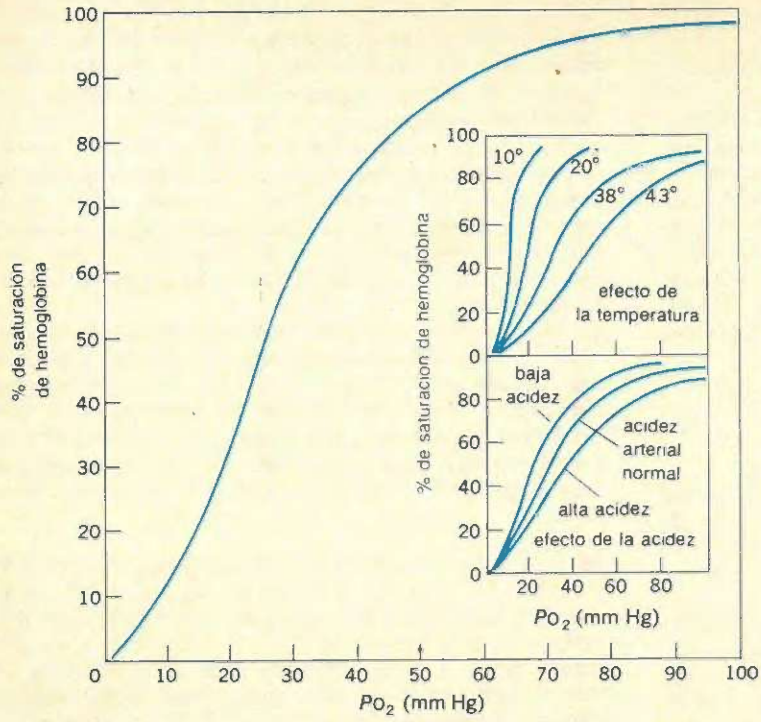
$$O_2 + Hb \rightleftharpoons HbO_2 \qquad 10\text{-}1$$

La hemoglobina combinada con el oxígeno (HbO_2) se denomina *oxihemoglobina;* no combinada (Hb), se denomina *hemoglobina reducida* o deoxihemoglobina. Por ser finito el número de sitios que en la molécula de hemoglobina ligan el oxígeno, hay un límite para la cantidad de oxígeno que puede combinarse con la molécula de hemoglobina. Cuando ésta se ha convertido completamente en HbO_2, se dice que está *completamente saturada*. Cuando la hemoglobina se halla en forma combinada como Hb y HbO_2, se dice que está *parcialmente saturada*. El *porcentaje de saturación* de la hemoglobina es una medida de la parte de la hemoglobina total combinada con el oxígeno, esto es, de la que se encuentra en la forma HbO_2.

¿Qué factores determinan la medida en que el oxígeno ha de combinarse con la hemoglobina? El más importante, con gran ventaja, es la Po_2 de la sangre, esto es, la concentración del oxígeno físicamente disuelto. La concentración del ion hidrógeno de la sangre y la temperatura desempeñan asimismo papeles importantes, como sucede con ciertos elementos químicos producidos por los glóbulos rojos mismos.

Efectos de la Po_2 en la saturación de la hemoglobina Observando la Ecuación 10-1 y la ley de acción de masas, es obvio que el aumento de la Po_2 de la sangre debe incrementar la combinación del oxígeno con la hemoglobina. La relación cuantitativa experimentalmente determinada entre estas variables aparece en la Figura 10-18. Cuando se coloca en un frasco una muestra de sangre, y se la expone a un gran volumen de oxígeno libre, ocurre una difusión neta de oxígeno del gas libre a la sangre, hasta igualarse las presiones parciales de la sangre y el gas libre. Si el volumen del gas libre es extremadamente amplio en comparación con el volumen de la sangre, la Po_2 final de equilibrio es muy cercana a la del gas libre original. Utilizando tal procedimiento podemos pues lograr "in vitro" la Po_2 sanguínea que deseemos. Por este medio producimos en 10 muestras distintas de sangre 10 presiones de oxígeno diferentes que van de 10 a 100 mm Hg, y analizamos el efecto de la Po_2 en la saturación de la hemoglobina midiendo en cada frasco la parte de hemoglobina combinada con el oxígeno. Los datos de tal experimento aparecen graficados en la Figura 10-18, lo cual se denomina curva de disociación, esto es, de desaturación. Es una curva en forma de S con un declive pronunciado entre los 10 y los 60 mm Hg de la Po_2, y una parte plana entre los 70 y los 100 mm Hg de la Po_2. En otros términos, la medida en que se combina la hemoglobina con el oxígeno crece muy rápidamente de 10 a 60 mm Hg, de tal manera que en una Po_2 de 60 mm Hg se combina el 90 por ciento de la hemoglobina total con el oxígeno. Desde este punto en adelante, un aumento ulterior en la Po_2 produce tan sólo un incremento reducido en la captación de oxígeno. La importancia de adaptación de esta meseta en valores superiores de la Po_2 es muy grande por la siguiente razón. Muchas situaciones (ejercicio intenso, grandes alturas, enfermedad cardíaca o pulmonar) se caracterizan por una reducción moderada de la Po_2 alveolar y arterial; aunque la Po_2 cayera del valor normal de 100 a 60 mm Hg, la cantidad total de oxígeno transportado por la hemoglobina decrecería tan sólo en un 10 por ciento, dado que la saturación de la hemoglobina es todavía cercana al 90 por ciento de una Po_2 DE 60 mm Hg. La meseta suministra, por lo tanto, un factor excelente de seguridad en el suministro de oxígeno a los tejidos.

Volvemos ahora sobre los pasos para considerar nuevamente el desplazamiento del oxígeno a través de las diversas membranas, incluyendo esta vez en nuestro análisis, la hemoglobina. Es esencial reconocer que el oxígeno que se liga químicamente a la hemoglobina no contribuye a la Po_2 de la sangre. Solamente las moléculas de gas que se hallan *libres*



A	O_2 en sangre total ml de O_2 /~100 ml de sangre	2,73	7,06	11,49	15,12	16,85	17,98	18,75	19,14	19,57	19,80
B	O_2 disuelto ml de O_2 / 100 ml de sangre	0,03	0,06	0,09	0,12	0,15	0,18	0,21	0,24	0,27	0,30
C	O_2 combinado con Hb (A – B)	2,70	7,00	11,40	15,00	16,70	17,80	18,54	18,90	19,30	19,50
D	% de saturación de Hb	13,5	35	57	75	83,5	89	92,7	94,5	96,5	97,5

FIGURA 10-18
Curva de disociación hemoglobina-oxígeno. La curva más grande se aplica a la sangre a 38°C y a la concentración normal de ion hidrógeno arterial (acidez). Las curvas de los cuadros internos ilustran los efectos de la alteración de la temperatura y la acidez, en la relación entre Po_2 y la saturación de hemoglobina con oxígeno. (*Adaptado de Comroe.*)

en la solución, esto es, físicamente disueltas, pueden participar en el bombardeo que crea una presión gaseosa. Por lo tanto, la difusión del oxígeno está directamente gobernada por aquella mitad que se disuelve, hecho que nos permitió pasar por alto la hemoglobina, al explicar los gradientes de presión a través de la membrana. Sin embargo, la presencia de la hemoglobina desempeña un papel decisivo en la determinación de la *cantidad total* de oxígeno que debe difundirse, como puede demostrarse mediante un ejemplo sencillo (Figura 10-19). Dos soluciones separadas por una membrana semipermeable contienen cantidades iguales de oxígeno, sus presiones gaseosas son iguales, y no se presenta difusión neta alguna. La adición de hemoglobina al compartimiento B destruye este equilibrio porque gran parte del oxígeno se combina con la hemoglobina. A pesar del hecho de ser todavía igual la *cantidad total de oxígeno* del compartimiento B, el número de moléculas *disueltas* ha disminuido; por lo tanto, la Po_2 del compartimiento B es inferior a la del A, y la difusión neta del oxígeno ocurre del A al B. En el punto nuevo de equilibrio, las presiones del oxígeno son otra vez iguales, pero casi todo el oxígeno se halla en el compartimiento B, combinado con la hemoglobina. Así pues, la hemoglobina actúa como sumidero, desplazando el oxígeno, manteniendo baja la Po_2, y permitiendo que continúe la difusión neta.

Apliquemos ahora este análisis a los capilares del pulmón y los tejidos (Figura 10-20). El plasma y los eritrocitos que entran a los pulmones tienen una Po_2 de 40 mm Hg, y la

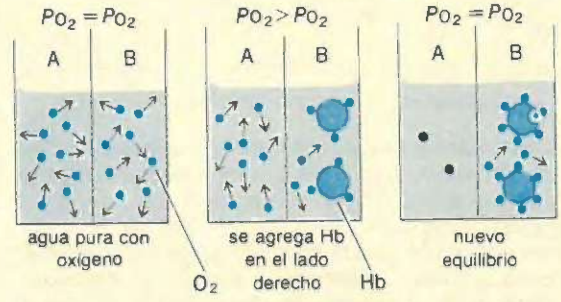


FIGURA 10-19
Efectos que la adición de hemoglobina causa en la distribución de oxígeno entre dos compartimientos separados por una membrana impermeable. En el nuevo equilibrio, los valores de Po_2 son iguales entre sí, pero menores que antes de agregarse la hemoglobina; sin embargo, el oxígeno total, es decir, tanto el disuelto como el combinado químicamente con la hemoglobina, es mucho mayor en el lado derecho de la membrana. (*Adaptado de Comroe.*)

saturación de la hemoglobina es del 75 por ciento. El oxígeno se difunde de los alvéolos al plasma, por razón de su Po_2 superior (100 mm Hg); esto aumenta la Po_2 del plasma e induce la difusión del oxígeno hacia el interior de los eritrocitos, elevando la Po_2 de estos e incrementando la combina-

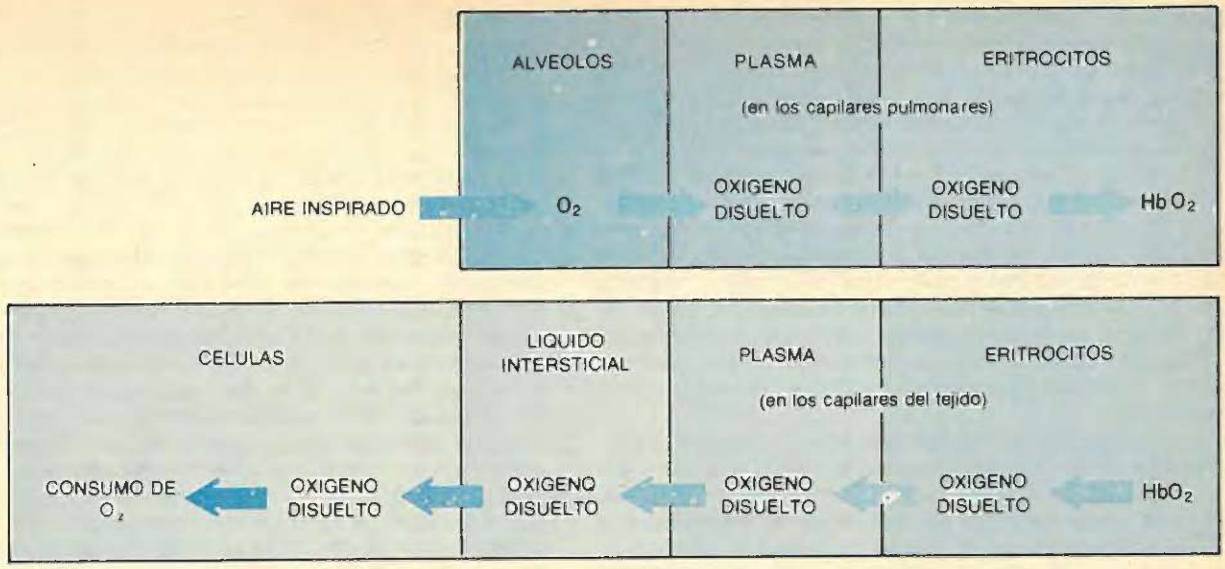


FIGURA 10-20
Movimientos de oxígeno en los pulmones y tejidos. El movimiento del aire hacia los alvéolos ocurre por flujo masivo; todos los movimientos a través de las membranas se realizan por difusión pasiva.

ción del oxígeno y de la hemoglobina. En esta forma, el oxígeno que se difunde de los alvéolos a la sangre, en vez de permanecer disuelta, se combina, en su mayor parte, con la hemoglobina. La Po_2 sanguínea permanece pues inferior a la Po_2 alveolar hasta lograr la hemoglobina una saturación virtualmente completa, y el gradiente de difusión que favorece el desplazamiento del oxígeno a la sangre se mantiene a pesar de la gran transferencia de oxígeno. En los capilares de los tejidos se invierte el proceso; al entrar la sangre a los capilares, la Po_2 del plasma es mayor que la del líquido intersticial, y la difusión neta del oxígeno ocurre a través de la membrana capilar; la Po_2 del plasma es ahora inferior a la de los eritrocitos, y el oxígeno se difunde desde éstos hacia el plasma. La reducción de la Po_2 de los eritrocitos causa la disociación de la HbO_2, liberando así oxígeno; simultáneamente, el oxígeno difundido hacia el líquido intersticial se desplaza hacia el interior de las células en todo el gradiente de concentración generado mediante la utilización de oxígeno por parte de las células. Como resultado neto, se transfieren, por mera difusión pasiva, grandes cantidades de oxígeno de la HbO_2 al interior de las células.

El hecho de que, en condiciones de reposo, la hemoglobina se halle todavía saturada en un 75 por ciento hacia el extremo de los capilares de los tejidos, destaca un mecanismo automático importante mediante el cual las células pueden obtener mayor cantidad de oxígeno cuando quiera que se incremente su actividad. Un músculo en ejercicio consume más oxígeno, reduciendo así su Po_2 intracelular; esto incrementa el gradiente general de la Po_2 de la sangre a las células, y la difusión del oxígeno fuera de la sangre; a su vez, la reducción resultante de la Po_2 de los eritrocitos causa la disociación adicional de la hemoglobina y el oxígeno. Un músculo en ejercicio puede pues extraer virtualmente la totalidad del oxígeno de su abastecimiento sanguíneo. La efectividad de tal proceso obedece al hecho de realizarse éste en la parte inclinada de la curva de disociación de la hemoglobina. Naturalmente, un aumento en el flujo sanguíneo que va al músculo contribuye también, en gran manera, al incremento de suministro de oxígeno.

Efecto de la acidez en la saturación de la hemoglobina La gran curva de disociación del oxígeno y la hemoglobina, ilustrada en la Figura 10-18 es, para la sangre que tiene una concentración específica de ion hidrógeno, igual a la que se encuentra en la sangre arterial. Cuando, a un nivel diferente de acidez, se realizan los mismos experimentos, la curva cambia significativamente. Un grupo de tales curvas aparece en los cuadros internos de la Figura 10-18, en relación con diferentes concentraciones de ion hidrógeno. Es obvio que, no obstante la acidez existente, el porcentaje de saturación de la hemoglobina está todavía determinado por la Po_2. Sin embargo, un cambio producido en la acidez desplaza, en gran manera, la totalidad de la curva. Un aumento en la concentración de ion hidrógeno baja la curva y la desplaza hacia la derecha, lo cual significa que a cualquier Po_2 la hemoglobina tiene menos afinidad respecto del oxígeno cuando es alta la acidez. Por razones que se explicarán más adelante, la concentración de ion hidrógeno en los capilares de los tejidos es mayor que en la sangre arterial. La sangre que fluye a través de los capilares de los tejidos llega a quedar expuesta a esta elevada concentración de ion hidrógeno y pierde, por lo tanto, una cantidad de oxígeno que no llegaría a tal nivel si el único factor implicado fuera la disminución de la Po_2. Y a la inversa, la concentración de ion hidrógeno es, en los capilares pulmonares inferior a la de la sangre venosa sistémica, de tal manera que la hemoglobina recoge en los pulmones una cantidad de oxígeno mayor de lo que ocurriría al hallarse implicada únicamente la Po_2. Finalmente, cuanto más activo es un tejido, tanto mayor es la concentración de ion hidrógeno; según esto, la hemoglobina libera aún más oxígeno a su paso por los capilares de los tejidos, sumistrando así oxígeno adicional a las células más activas. El ion hidrógeno ejerce este efecto en la afinidad de la hemoglobina respecto del oxígeno, combinándose con la hemoglobina y alterando su estructura molecular. La importancia de tal combinación para la regulación de la acidez extracelular se explicará en el Capítulo 11.

Efecto de la temperatura en la saturación de la hemoglobina El efecto de la temperatura en la curva de disociación del oxígeno y la hemoglobina (cuadros internos de la Figura 10-18) se asemeja al de un aumento de acidez. La implicación es similar: la metabolización activa del tejido, por ejemplo del músculo en ejercicio, tiene una elevada temperatura que facilita la liberación de oxígeno por parte de la hemoglobina, al fluir la sangre a través de los capilares musculares.

Efecto del DFG en la saturación de la hemoglobina Los glóbulos rojos contienen grandes cantidades de la sustancia 2,3-difosfoglicerato (DFG) que en las células de otros mamíferos se halla presente apenas a nivel de trazas. El DFG, que es producido por los glóbulos rojos durante la glicólisis, se liga en forma reversible con la hemoglobina, haciéndola cambiar su conformación y liberar oxígeno. Por lo tanto, el efecto del DFG es el de rebajar la curva y desplazarla hacia la derecha (exactamente como sucede con el aumento de temperatura o concentración de ion hidrógeno). El resultado neto consiste en que cuando quiera que se aumente el DFG, se incrementa la descarga de oxígeno, al fluir la sangre a través de los tejidos. Tal aumento se desencadena mediante cierta variedad de condiciones asociadas con la disminución de suministro de oxígeno a los tejidos, y ayuda a mantener el abastecimiento de oxígeno.

En resumen, hemos visto que el oxígeno es transportado en la sangre primordialmente en combinación con la hemoglobina. La medida en que ésta se liga con el oxígeno depende de la Po_2, concentración de ion hidrógeno, temperatura, y DFG. Los tres primeros de tales factores causan la liberación de grandes cantidades de oxígeno por parte de la hemoglobina durante el flujo sanguíneo a través de los capilares de los tejidos, y virtualmente la conversión completa de la hemoglobina reducida a oxihemoglobina durante el flujo sanguíneo a través de los capilares pulmonares. Un tejido activo incrementa su extracción de oxígeno de la sangre por razón de su Po_2 inferior, y de su temperatura y concentración superior de ion hidrógeno. El DFG desempeña también cierto papel cuando es bajo el suministro de oxígeno.

Funciones de la mioglobina

La *mioglobina*, proteína que contiene hierro y se encuentra en las células del músculo cardíaco y del esquelético, se asemeja a la hemoglobina en cuanto se liga con el oxígeno en forma reversible. Su función principal es la de hacer de transportador intracelular que facilita la difusión del oxígeno a través de la célula muscular. Además, suministra un depósito de oxígeno al cual puede apelar la célula en los cambios repentinos de actividad.

Máxima captación de oxígeno: una síntesis de las interacciones cardiovascular y respiratoria

Durante el ejercicio, el suministro de oxígeno adicional a los músculos, y la eliminación de bióxido de carbono dependen de la integración precisa de las funciones cardiovascular y respiratoria; al repasar en esta sección alguna de estas interacciones decisivas, trataremos de entenderlas más a fondo. Cuando se somete a una persona a cargas de trabajo cada vez más intensas, hay un aumento lineal en la cantidad de oxígeno recogido por las células musculares, hasta llegarse a un punto más allá del cual el aumento ulterior en la carga de trabajo no origina captación mayor de oxígeno (Figura 10-12). Es lo que se define como captación máxima de oxígeno. Cargas de trabajo superiores a ésta pueden alcanzarse tan sólo durante períodos cortos de tiempo, ya que los músculos están operando en gran parte por glicosis anaeróbica, como lo pone de manifiesto el aumento considerable que se observa en la producción de ácido láctico. ¿Qué es lo que le determina a la captación de oxígeno y, por lo tanto, al trabajo, este límite superior? En una persona normal, tal delimitación no es generalmente determinada por "saturación" alguna de las reacciones oxidativas intracelulares, esto es, por una incapacidad de las células musculares para utilizar una cantidad mayor de oxígeno. Es determinada, más bien, por la capacidad máxima de los sistemas cardiovascular y respiratorio para suministrar oxígeno.

Son dos los medios por los cuales las células musculares obtienen una cantidad mayor de oxígeno durante el ejercicio: (*1*) el aumento de flujo sanguíneo que va al músculo; (*2*) la extracción de mayor cantidad de oxígeno de cada litro de sangre. Explicamos ya los mecanismos responsables de estos cambios. Los cambios químicos locales causan la vasodilatación de las arteriolas, reduciendo así la resistencia vascular local e incrementando el flujo sanguíneo; el grado en que puede elevarse el flujo sanguíneo depende, en última instancia, de la capacidad de aumento del débito cardíaco. Simultáneamente, al utilizar los músculos que se contraen mayor cantidad de oxígeno, se reduce a cero la Po_2 local de los tejidos, causando así un aumento en la liberación de oxígeno por parte de la hemoglobina. Recuérdese que, por debajo de los 60 mm Hg, la curva de disociación de la hemoglobina es muy inclinada, de tal manera que se libera una gran cantidad adicional de oxígeno por cada mm Hg que disminuye la Po_2 por debajo del valor que se observa en la situación de reposo. Más todavía, cuanto mayor es la cantidad de trabajo realizado por el músculo, tanto mayores son la temperatura local y la concentración de ion hidrógeno, cada una de las cuales desplaza la curva de disociación hacia abajo y hacia la derecha, con la liberación resultante de una cantidad mayor aún de oxígeno. La evidencia actual indica que el DFG se aumenta también durante el ejercicio y contribuye al incremento de liberación de oxígeno. El resultado de todos estos factores consiste en que la extracción de oxígeno por parte de los músculos en ejercicio aumenta proporcionalmente a la carga de trabajo, hasta que se extrae virtualmente la totalidad del oxígeno, en el caso de grandes cargas de trabajo.

Este análisis revela que la captación máxima de oxígeno depende del producto del débito cardíaco máximo por la diferencia arteriovenosa de oxígeno:

Captación máxima de O_2 = débito cardíaco máximo x diferencia (A-V) de O_2

En una persona normal, como veremos a nivel del mar, el aumento de ventilación desencadenada por el ejercicio es del todo capaz de mantener virtualmente la saturación completa de la hemoglobina aún durante el ejercicio más intenso; según esto, la captación máxima de oxígeno no está limitada por el sistema respiratorio. Nos quedamos pues con el hecho de que el débido cardíaco es la variable que limita la tasa en un tipo de ejercicio constante, y la medición de la captación máxima de oxígeno suministra un índice sensible a la función cardiovascular de la persona.

Finalmente, preguntamos: ¿qué limita el débito cardíaco durante el ejercicio? Es la interacción entre la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico (Figura 10-21). Este se incrementa con la carga de trabajo, aunque no en el mismo grado de la frecuencia cardíaca, pero desciende luego de los valores máximos que se dan en las cargas de trabajo más allá de la captación máxima de oxígeno (Figura 10-21). Los principales factores responsables de tal disminución son la frecuencia cardíaca muy rápida (la cual disminuye el tiempo de llenado diastólico) y la falla de los factores periféricos que favorecen el retorno venoso [bomba muscular, bomba respiratoria, constricción venosa, dilatación arteriolar, (ver capítulo 9)] en la tarea de elevar la presión venosa hasta un grado suficiente para mantener el llenado ventricular adecuado durante un tiempo disponible muy corto. El resultado neto es una disminución en el volumen diastólico final que causa, por la ley de Starling, una disminución en el volumen sistólico.

La captación máxima de oxígeno de una persona lejos de estar fijada por valor determinado alguno, puede ser alterada (en cualquiera de las dos direcciones) por su nivel habitual de actividad física. Por ejemplo, la prolongada reducción al lecho

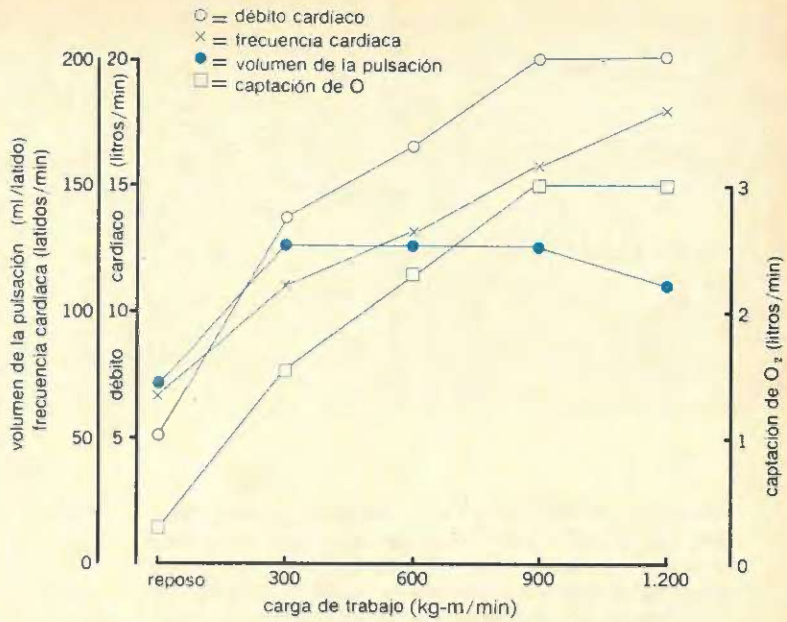


FIGURA 10-21
Cambios en la frecuencia cardíaca, volumen de la pulsación, débito cardíaco y captación de oxígeno, con cargas crecientes de trabajo (medidas en kg-m/min). Nótese que la curva del débito cardíaco se allana dado que el volumen de la pulsación disminuye a niveles máximos de captación de oxígeno.

puede disminuirla en un 25 por ciento, mientras el entrenamiento físico intenso de larga duración puede aumentarla en una medida similar. Debe destacarse que, para lograr elevar al máximo la captación de oxígeno, se requiere un tipo de entrenamiento constante, esto es, que comprometa grandes grupos musculares durante un período prolongado de tiempo. No estamos aún seguros de las combinaciones relativas de intensidad y duración que logran la máxima efectividad pero, a manera de ejemplo, trotar de 10 a 15 minutos 3 veces por semana, a una velocidad de 5 a 8 millas por hora, ciertamente produce algún aumento en la mayoría de las personas. El entrenamiento induce un incremento en el volumen sistólico y una disminución en la frecuencia cardíaca, a nivel de cualquier carga de trabajo. Aunque se discute todavía al respecto, la evidencia actual indica que un programa de entrenamiento adecuado para elevar la captación máxima de oxígeno puede ofrecer alguna protección contra los ataques cardíacos.

Hasta aquí, nuestro análisis se ha reducido a las personas normales. Debe hacerse hincapié en que los procesos patológicos pueden reducir la captación máxima de oxígeno al interferir cualquiera de los pasos de transferencia del oxígeno, de la atmósfera a las células. Así pues, la captación máxima de oxígeno puede disminuir por razón de una enfermedad pulmonar que impida la ventilación alveolar normal o la difusión alveolar-capilar, y reduzca de esa manera la Po_2 arterial durante el ejercicio; pueden reducir también tal captación la reducción del débito cardíaco originada en una enfermedad del corazón, la anemia o el envenenamiento con monóxido de carbono, la altura, la falla de la función venosa o arteriolar. En otros términos, el débito cardíaco es la variable de limitación en los individuos normales, pero algunos otros factores pueden llegar a limitar la tasa, en presencia de alguna enfermedad.

Al otro extremo del espectro están los corredores de maratón. Estos tienen captaciones máximas de oxígeno de 5 a 6 litros/min, en comparación con los 3 litros/min de la persona no entrenada. Aunque el entrenamiento puede aumentar el valor de esta última aproximadamente en un 20 por ciento, ciertamente no puede producir los valores del campeón. Una parte de esta diferencia puede atribuirse a la variación genética, pero es probable que otra parte se deba al patrón del individuo durante su edad temprana–otro ejemplo del concepto de "períodos críticos" descritos en el Capítulo 5.

Transporte del bióxido de carbono en la sangre

Como sucede con el oxígeno, la cantidad de bióxido de carbono que puede disolverse físicamente en la sangre a presiones parciales fisiológicas es en realidad pequeña, ciertamente menor que el volumen del bióxido de carbono que debe transportarse constantemente de los tejidos a los pulmones.

El bióxido de carbono puede sufrir la reacción

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3$$

Acido carbónico

que se desarrolla muy lentamente, a menos que sea catalizada por la enzima anhidrasa carbónica. La cantidad disuelta tanto de bióxido de carbono como de ácido carbónico es directamente proporcional a la Pco_2 de la solución. La cantidad real de ácido carbónico que hay en la sangre es pequeña porque el ácido carbónico se ioniza casi completamente según la ecuación

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

Combinando estas dos ecuaciones, encontramos

$$CO_2 + H_2O \overset{\text{anhidrasa carbónica}}{\rightleftharpoons} H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+ \quad (10\text{-}2)$$

Así pues, la adición de bióxido de carbono a un líquido origina, en última instancia, bicarbonato e iones hidrógeno. El bióxido de carbono puede reaccionar asimismo directamente con las proteínas, particularmente con la hemoglobina, para formar compuestos *carbamino*.

$$CO_2 + Hb \rightleftharpoons HbCO_2 \quad 10\text{-}3$$

Cuando la sangre arterial fluye a través de los capilares, la oxihemoglobina suspende el oxígeno a los tejidos, y el bióxido de carbono se difunde de los tejidos a la sangre, donde ocurren los procesos siguientes (Figura 10-22):

1. Una parte reducida (8 por ciento) del bióxido de carbono permanece físicamente disuelta en el plasma y en los glóbulos rojos.
2. La mayor parte (67 por ciento) del bióxido de carbono sufre las reacciones descritas en la Ecuación 10-2, y se convierte en bicarbonato e iones hidrógeno. Esto ocurre primordialmente en los glóbulos rojos porque contienen grandes cantidades de la enzima anhidrasa carbónica, lo cual no sucede con el plasma.

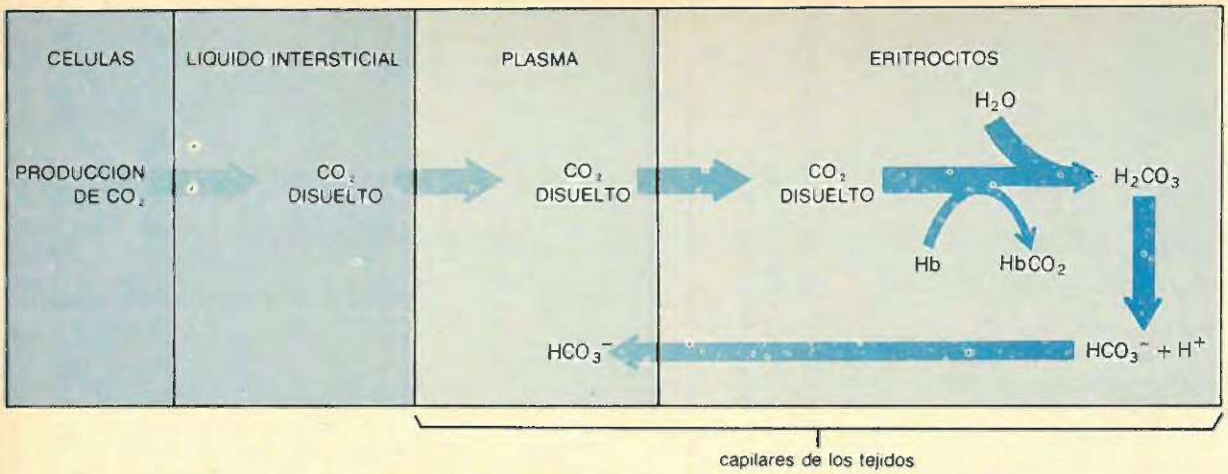


FIGURA 10-22
Resumen de los desplazamientos del bióxido de carbono y de las reacciones al fluir la sangre por los capilares de los tejidos. Todos los desplazamientos a través de las membranas ocurren por difusión pasiva. Nótese que la mayor parte del CO_2 se convierte finalmente en HCO_3^-; esto sucede casi completamente en los eritrocitos (porque allí está localizada la anhidrasa carbónica), pero luego la mayor parte del HCO_3^- se difunde de los eritrocitos hacia el plasma.

Esto explica la razón de que la concentración de iones hidrógeno de los capilares de los tejidos sea mayor que la de la sangre arterial y se incremente al crecer la actividad metabólica. El destino de estos iones hidrógeno se explicará en el Capítulo 11. El bicarbonato, a diferencia del bióxido de carbono, es extremadamente soluble en la sangre.

3 **El remanente (25 por ciento) del bióxido de carbono reacciona directamente con la hemoglobina para formar $HbCO_2$, como en la Ecuación 10-3.**

Dado que todas éstas son reacciones reversibles, esto es, que pueden proceder en cualquiera de las dos direcciones, según las condiciones que prevalezcan, ¿por qué proceden todas ellas primordialmente hacia la derecha, hacia la generación de HCO_3^- y $HbCO_2$, al fluir la sangre a través de los tejidos? En cualquier reacción química, el aumento de concentración de cualquiera de las sustancias del lado izquierdo de la ecuación, lleva la reacción hacia la derecha. La inversa es también naturalmente cierta. Una vez más, la respuesta la suministra la ley de acción de masas: es el aumento en la concentración del bióxido de carbono el que encamina estas reacciones hacia la derecha, al fluir la sangre a través de los tejidos.

Es claro que una reducción repentina de la Pco_2 sanguínea tiene exactamente el efecto opuesto. El HCO_3^- y el H^+ se combinan para formar H_2CO_3 que genera bióxido de carbono y agua. En forma similar, el $HbCO_2$ genera hemoglobina y bióxido de carbono libre. Esto es precisamente lo que ocurre al fluir la sangre venosa a través de los capilares pulmonares (Figura 10-23). Por ser la Pco_2 sanguínea más alta que la alveolar, ocurre una difusión neta de bióxido de carbono de la sangre hacia el interior de los alvéolos. Esta pérdida de bióxido de carbono por parte de la sangre reduce la Pco_2 sanguínea y encamina estas reacciones químicas hacia la izquierda, generando así una cantidad mayor de bióxido de carbono disuelto. Normalmente, la rapidez con que este bióxido de carbono es generado a partir de HCO_3^- y H^+ y a partir de $HbCO_2$, es la misma con que se difunde hacia el interior de los alvéolos. En esta forma, todo el bióxido de carbono depositado en la sangre de los tejidos va ahora al interior de los alvéolos, de los cuales es espirado y eliminado del cuerpo.

Control de la respiración

Al ocuparnos de los mecanismos que controlan los procesos respiratorios básicos, deberemos tratar primordialmente dos puntos fundamentales: ¿mediante qué mecanismos se generan los movimientos rítmicos de la respiración? ¿Qué factores controlan la tasa y profundidad de la respiración, esto es, el total del volumen ventilatorio?

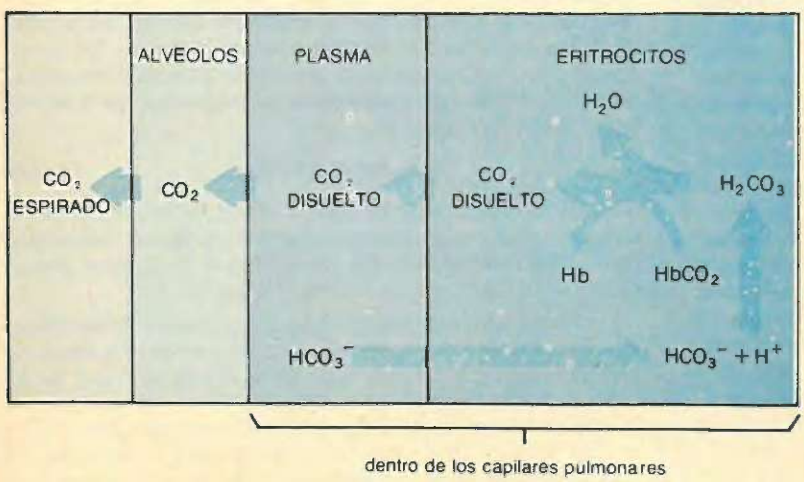


FIGURA 10-23
Resumen de los desplazamientos y reacciones del bióxido de carbono a medida que la sangre fluye por los capilares pulmonares. Todos los movimientos a través de las membranas ocurren por difusión pasiva. Los fenómenos plasma-eritrocito son simplemente la inversión de los que ocurren durante el flujo sanguíneo por los capilares de los tejidos, como se observa en la Figura 10-22. La ruptura del H_2CO_3 es catalizada por la anhidrasa carbónica.

Generación nerviosa de la respiración rítmica

Los músculos inspiratorios, lo mismo que los cardíacos, se contraen normalmente en forma rítmica; sin embargo, los orígenes de tales contracciones son completamente diferentes. El músculo cardíaco tiene automaticidad; esto es, es capaz de autoexcitación. Los nervios que van al corazón alteran únicamente esta tasa inherente básica y no se requieren realmente para la contracción cardíaca. Por otra parte, el diafragma y los músculos intercostales están compuestos de músculo esquelético que no puede contraerse, a menos que sea estimulado por los nervios. Así pues, la respiración depende enteramente de la excitación muscular respiratoria cíclica por parte del nervio frénico (que va al diafragma) y de los nervios intercostales (que van a los músculos intercostales). Estos nervios se originan en la médula espinal al nivel del cuello y del tórax. La destrucción de ellos o de las áreas de la médula espinal en las cuales se originan (como en la poliomielitis, por ejemplo) tiene como resultado la parálisis total de los músculos respiratorios, y la muerte, a menos que pueda suministrarse rápidamente alguna forma de respiración artificial.

Al final de la espiración, cuando el pecho está en reposo, pasan todavía a estos nervios unos cuantos impulsos. Los músculos respiratorios tienen, por lo tanto, como otros músculos esqueléticos, cierto grado de tono de reposo. Esta contracción muscular es demasiado ligera como para mover el pecho, pero desempeña cierto papel en el mantenimiento de la postura normal. La inspiración se inicia con un aumento en la tasa de fuego de estas unidades motoras inspiratorias. Se reclutan más y más unidades motoras, y se aumenta la expansión torácica. Además, se incrementa la frecuencia de fuego de las unidades individuales. Mediante estos dos mecanismos se incrementa la fuerza de la inspiración mientras ésta se halla en marcha. Casi todas estas unidades cesan luego el fuego, los músculos inspiratorios se relajan, y la espiración se produce al recogerse los pulmones. Además, cuando la inspiración es facilitada por la contracción de los músculos espiratorios, los nervios de estos músculos, habiendo estado en reposo durante la inspiración, empiezan a hacer fuego durante la espiración.

¿Mediante qué mecanismo crecen y se atenúan, en forma alterna, los impulsos nerviosos que van a los músculos respiratorios? El control de esta actividad nerviosa reside primordialmente en las neuronas cuyos cuerpos celulares se hallan en la parte inferior del tallo cerebral, *el bulbo o médula oblongada* que contiene asimismo los centros del control cardiovascular. Si se corta la médula espinal en cualquier punto que medie entre el bulbo y las áreas de la médula espinal en donde se originan los nervios frénico e intercostales, cesa la respiración. Este experimento demuestra que estos nervios eferentes están controlados por conexiones sinápticas con las neuronas que descienden por la médula espinal, desde el bulbo raquídeo.

Mediante diminutos electrodos colocados en diversas partes del bulbo raquídeo para registrar la actividad eléctrica, se han descubierto neuronas que descargan en perfecta sincronía con la inspiración, y otras neuronas que, en número menor, descargan sincrónicamente con la espiración, denominadas *neuronas inspiratorias* y *espiratorias*, respectivamente. Aunque no se hallan necesariamente juntas en grupos homogéneos, es conveniente utilizar respecto de ellas el término centros inspiratorios y espiratorios. La estimulación eléctrica de las neuronas inspiratorias puede producir un esfuerzo inspiratorio máximo que se mantiene mientras se aplica el estímulo (Figura 10-24). Y a la inversa, la estimulación eléctrica de las neuronas espiratorias detiene repentinamente la inspiración y produce con frecuencia la contracción de los músculos espiratorios (Figura 10-24).

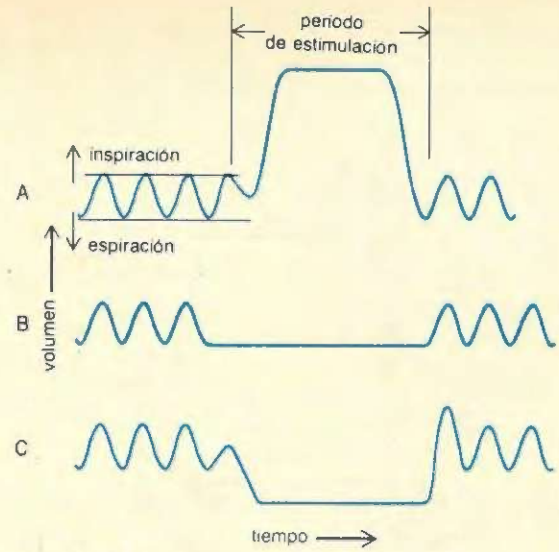


FIGURA 10-24
Respiración durante la estimulación eléctrica del bulbo de un gato. La estimulación en un punto A desencadenó una inspiración profunda y prolongada. En B, la inspiración fue inhibida completamente. En C, la inspiración fue inhibida, y se indujo espiración activa.

¿Cuáles son los factores que inducen la descarga de las neuronas inspiratorias medulares? Es muy probable que estas neuronas tengan automaticidad y ritmicidad inherentes, esto es, capacidad de autoexcitación cíclica; por otra parte, el estímulo sináptico procedente de otras neuronas desempeña un papel esencial en la fijación de su ritmo real. En otros términos, esta situación se asemeja a la del corazón, donde la tasa de descarga real del nódulo SA está normalmente determinada, en gran parte, por el estímulo procedente de los nervios simpáticos y parasimpáticos. Los estímulos que van a las neuronas inspiratorias medulares, cruciales para el mantenimiento del ritmo normal, son (*1*) las conexiones recíprocas con las neuronas espiratorias bulbares, (2) las conexiones con el *puente*, área cerebral que se encuentra exactamente encima del bulbo raquídeo, y (*3*) el estímulo aferente que procede de los *receptores de estiramiento del pulmón*. Los explicaremos por orden, siguiendo como guías las letras de la Figura 10-25.

1 Las neuronas inspiratorias y espiratorias bulbares tienen conexiones mutuas que son de naturaleza inhibitoria (a). Por lo tanto, cuando las neuronas inspiratorias empiezan su descarga, los impulsos viajan hacia las neuronas espiratorias a través de las interneuronas inhibitorias, y restringen las neuronas espiratorias. Y a la inversa, al disminuir la descarga autónoma y autolimitada de las neuronas inspiratorias, se liberan parcialmente de la inhibición las neuronas espiratorias; empiezan a descargar y ayudan, a través de las interneuronas inhibitorias, a llevar a término la descarga de las neuronas inspiratorias. Además, en ciertas condiciones que implican espiración activa, las vías que descienden de las neuronas espiratorias pueden estimular los nervios que van a los músculos espiratorios. En esta forma, tales conexiones recíprocas ayudan a detener la inspiración y a sincronizarla con la espiración.

2 La estimulación eléctrica o la destrucción de las áreas del puente producen cambios profundos en la respiración, los cuales van desde la estimulación marcada hasta la supresión total. La mayoría de estas áreas son parte del sistema reticular descrito en el Capítulo 17, o se relacionan íntimamente con él. Las neuronas bulbares reciben un abundante estímulo sináptico de estas áreas, las cuales ejercen un efecto tónico en las neuronas inspiratorias (b). Es asi-

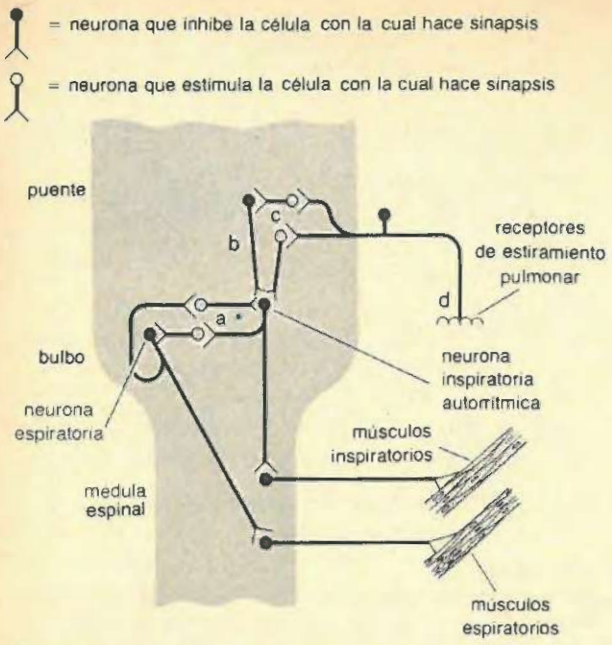


FIGURA 10-25
Resumen diagramático de la generación nerviosa de la respiración. Las letras señalan puntos claves descritos en el texto. Los nervios motores que van a los músculos espiratorios son activados solamente durante la respiración forzada.

mismo muy probable que sirva de estación central de relevo (c) Para la inhibición respiratoria iniciada por los receptores pulmonares de estiramiento (d).

3 La estimulación de los nervios aferentes que proceden de los pulmones causa una cesación temporal en la respiración, permaneciendo los pulmones en la posición espiratoria. Y a la inversa, el corte de tales fibras induce un patrón altamente característico de respiración lenta y muy profunda. Es evidente que en los pulmones hay receptores de estiramiento (d), cuya activación origina inhibición de las neuronas inspiratorias bulbares, como se observa en (c) de la Figura 10-25. Al expandirse los pulmones durante la inspiración, se estimulan estos receptores, y los impulsos ascienden por los nervios aferentes hasta el cerebro, donde ayudan a completar la inspiración. En el hombre, esta vía parece ser de importancia relativamente menor.

En resumen, el ciclo respiratorio es controlado ante todo por las neuronas inspiratorias bulbares que dan origen a las vías descendentes encaminadas a los nervios eferentes, los cuales inervan el diafragma y los muslos intercostales. Un factor importante en la iniciación de la inspiración es la descarga espontánea de estas neuronas inspiratorias. Ellas suspenden su descarga a consecuencia tanto de su autolimitación como de los impulsos inhibitorios procedentes de las neuronas espiratorias bulbares, y de los receptores pulmonares de estiramiento que actúan a través de los centros cerebrales superiores. La cesación de la actividad del centro espiratorio significa una disminución notable en la descarga de las unidades motoras inspiratorias, e inicia la espiración pasiva. Además, los movimientos espiratorios activos se sincronizan precisamente con este componente pasivo de la espiración como resultado de las conexiones recíprocas entre los centros inspiratorios y espiratorios bulbares.

Control del volumen ventilatorio

En la sección anterior nos ocupamos de los mecanismos que generan la respiración rítmica. Es obvio, sin embargo, que la tasa respiratoria real, lejos de ser fija, tiene una gama amplia de variación. De manera similar, la profundidad y fuerza de los movimientos de la respiración pueden asimismo alterarse. Como hemos visto, estos dos factores, la tasa y la profundidad, determinan el volumen ventilatorio alveolar. Generalmente la tasa y la profundidad cambian en la misma dirección, aunque puede haber diferencias cuantitativas importantes. Por razones de simplificación explicaremos el control de toda la ventilación, sin intentar determinar, entre la tasa y la profundidad, a cuál se deba la mayor contribución al cambio.

La profundidad de la respiración depende del número de unidades motoras que descargan y de la frecuencia de su descarga, mientras la tasa respiratoria depende de la duración del tiempo que media entre las explosiones de actividad de las unidades motoras (Figura 10-26). Como ya se explicó, las unidades motoras respiratorias están controladas directamente por las vías que descienden de los centros respiratorios bulbares. Las vías eferentes para el control de la ventilación son por lo tanto precisas, y la pregunta crítica se plantea así: ¿cuál es la naturaleza del estímulo eferente que va a estos centros? En otros términos, ¿qué variables regulan el control del volumen ventilatorio?

Esto parece ser una manera ridículamente compleja de formular una pregunta, cuando la respuesta parece ser de

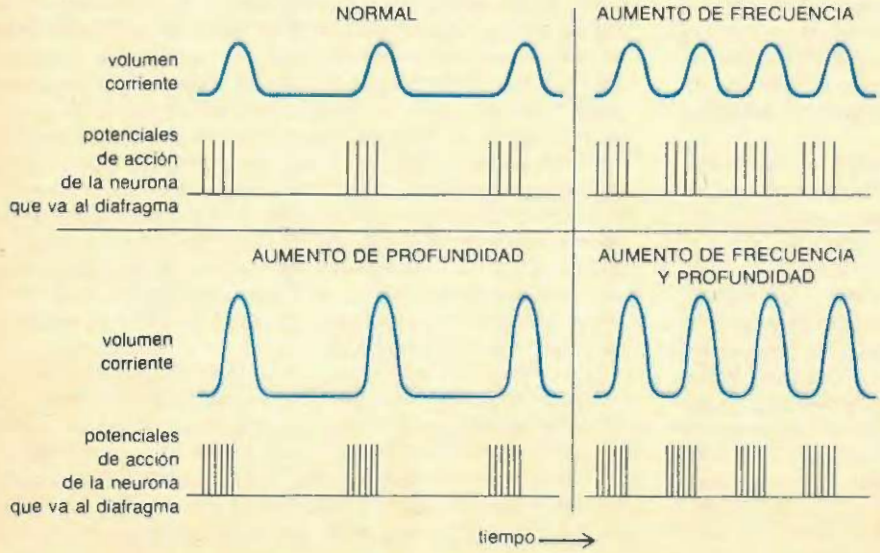


FIGURA 10-26
Registros de las profundidades de las respiraciones (volumen corriente) y frecuencia de los potenciales de acción en las neuronas motoras que van al diafragma. Nótese que la frecuencia de descarga durante la "explosión" inspiratoria, determina el volumen corriente, mientras el tiempo que media entre las explosiones determina la frecuencia respiratoria.

intuición tan obvia. Después de todo, la respiración debe suministrar oxígeno con la misma rapidez con que éste se consume, y debe excretar bióxido de carbono con el mismo ritmo de su producción. *Pero*, ¿cómo "saben" los centros respiratorios cuáles son las demandas de oxígeno por parte del cuerpo? La manera lógica de enfocar esta pregunta consiste en preguntar cuáles son los cambios detectables que podrían resultar del desequilibrio del metabolismo y la ventilación. Ciertamente los candidatos más obvios son la Po_2 y la Pco_2 del plasma. La ventilación inadecuada rebajaría la Po_2 porque el consumo aventajaría al suministro, y elevaría la Pco_2, dado que la producción excedería a la eliminación. Menos evidente es tal vez el hecho de que la concentración arterial de ion hidrógeno es asimismo delicadamente sensible a los cambios que se operan en la ventilación. Recuérdese el equilibrio entre H^+, HCO_3^-, y CO_2:

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

Como lo describe la ley de acción de masas, cualquier aumento en la concentración de bióxido de carbono encamina esta reacción hacia la derecha, liberando así iones hidrógeno adicionales. *A cualquier aumento o disminución en la Pco_2 del plasma se asocian cambios en la concentración plasmática de ion hidrógeno.*

Sin embargo, estas verificaciones del hecho no prueban de manera alguna que ninguna de estas concentraciones plasmáticas esté realmente comprometida en la regulación respiratoria. El siguiente paso consiste en preguntar si realmente existen receptores que puedan detectar los niveles de estas variables en el plasma y transmitir la información a los centros respiratorios. Si así es, ¿dónde están localizados estos receptores y qué contribución aportan al control general de la ventilación? Explicaremos las respuestas a estas preguntas, primero respecto del oxígeno, y luego con relación al bióxido de carbono e ion hidrógeno.

Control de la ventilación por parte del oxígeno El raciocinio de los experimentos que vamos a explicar es realmente sencillo : la alteración de la Po_2 inspirada produce cambios en la Po_2 del plasma; si la Po_2 del plasma es importante para el control de la ventilación, debemos observar cambios definidos en la ventilación. Si una persona normal realiza una sola respiración de un 100 por ciento de oxígeno (sin darse cuenta de ello), después de un período latente de 8 seg, ocurre en su ventilación una reducción transitoria de un 10 a un 20 por ciento aproximadamente. Tales estudios han demostrado que la Po_2 plasmática normal, a nivel del mar, de 100 mm Hg ejerce un efecto estimulatorio tónico, adecuado para explicar aproximadamente el 20 por ciento de la ventilación total. Por lo tanto, el aumento en la Po_2 plasmática producido por el 100 por ciento de oxígeno suspendió esta estimulación tónica y redujo la ventilación.

Y a la inversa, ¿causa una reducción en la Po_2 plasmática por debajo del nivel normal, un incremento ulterior en la ventilación? La Figura 10-27 ilustra la respuesta promedio de un grupo de sujetos de buena salud que respiraron mezclas de gas, bajas en Po_2, durante 8 min. Nótese que no se observó estimulación significativa alguna de respiración hasta que se redujo el contenido de oxígeno del aire inspirado a la mitad del aire normal. Aún en este punto, algunos de los sujetos no lograron aumentar su ventilación a pesar de una Po_2 arterial de 40 mm Hg, y una saturación de hemoglobina de un 75 por ciento. Tan sólo cuando la falta de oxígeno llegó a ser grave, presentaron todos los sujetos un gran aumento sostenido en la ventilación.

Estudios más recientes, sin embargo, han demostrado que nuestra sensibilidad a la Po_2 baja es realmente mayor de

FIGURA 10-27

Efectos causados por la alteración del contenido de oxígeno del aire inspirado en la ventilación del hombre normal. Los puntos son los valores promedio para todos los sujetos. (*Adaptado de Comroe.*)

lo que se había concluido originalmente con base en datos como los de la Figura 10-27. En los experimentos iniciales, no se controló una segunda variable importante, la Pco_2 plasmática. Como veremos en la sección siguiente, el aumento voluntario de la ventilación causa una reducción de la Pco_2 plasmática, y tal cambio químico opera como un depresivo respiratorio profundo. Lo que aparentemente les sucedió a los sujetos de la Figura 10-27 fue que, a pesar de que las reducciones aún moderadas de la Po_2 elevaron en un principio realmente la ventilación, este aumento redujo su Pco_2 plasmática, lo cual inhibió la ventilación y contrarrestó por ende los efectos estimulatorios de la Po_2 reducida. Cuando se repitió este tipo de experimento manteniendo constante la Pco_2, todos los sujetos presentaron un aumento considerablemente mayor en la ventilación, al hallarse expuestos a mezclas de gases de Po_2 baja. Los nuevos experimentos destacan que el hombre es indudablemente sensible a una reducción de su Po_2 plasmática, pero la estimulación respiratoria puede ser contrarrestada por otros cambios que ocurren simultáneamente, a los cuales él es aún más sensible, tratándose particularmente de cambios que se presentan en la Pco_2 y en la concentración de ion hidrógeno. El concepto de que la respiración es controlada en todo momento por múltiples factores, es de gran importancia.

Los receptores estimulados por la Po_2 baja se hallan localizados en la bifurcación de las arterias carótidas comunes y en el arco de la aorta, muy cercano a los barorreceptores descritos en el Capítulo 9, sin confundirse con ellos (Figura 10-28). Conocidos como *cuerpos carotídeo y aórtico*, están compuestos de células de apariencia epitelial y terminales neurónicos que se hallan en íntimo contacto con la sangre arterial. Los nervios aferentes que parten de estos terminales, ascienden y entran al bulbo raquídeo, donde hacen sinapsis finalmente con las neuronas de los centros bulbares. Una Po_2 baja incrementa la tasa de descarga de los receptores originando un aumento en el número de potenciales de acción que ascienden por los nervios aferentes, y una estimulación de las neuronas inspiratorias bulbares. Si se expone un animal a una Po_2 baja después de cortársele los nervios aferentes que proceden de los cuerpos carotídeo y aórticos, no se observa el rápido aumento ordinario en la ventilación alveolar, lo cual demuestra que los efectos estimulatorios inmediatos de una Po_2 baja están completamente mediados por esta vía.

¿Cuál es el estímulo preciso para estos quimiorreceptores? Es, con máxima probabilidad, su propia Po_2 interna, esto es, la concentración del oxígeno disuelto que hay dentro de ellos. Normalmente, su suministro sanguíneo es de tal abundancia en relación con su utilización, que su Po_2 interna es virtualmente idéntica a la Po_2 arterial. Por esta razón pode-

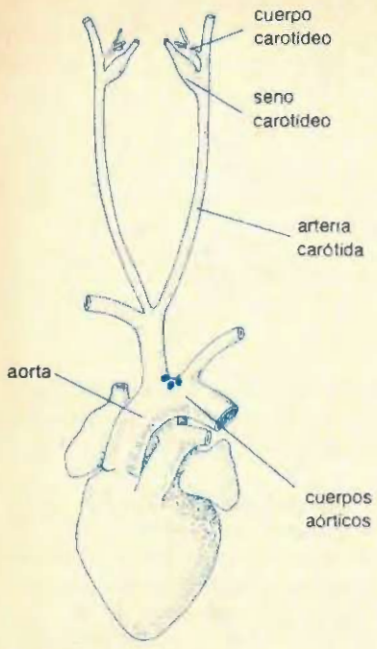


FIGURA 10-28
Localización de los cuerpos carotídeo y aórticos.

mos afirmar que efectivamente ellos controlan la Po_2 arterial. En esta forma, cuantas veces sea reducida la Po_2 arterial por una enfermedad pulmonar, hipoventilación, o gran altura, se estimulan dichos quimiorreceptores y apelan a un aumento compensatorio en la ventilación. Por otra parte, la deficiencia de oxígeno en la anemia (disminución del contenido de hemoglobina de la sangre) no estimula la ventilación porque, a pesar de reducirse el contenido total de oxígeno de la sangre, la Po_2 arterial es completamente normal. Esto explica también la razón de no haber estimulación respiratoria en el envenenamiento con monóxido de carbono. Este, que es un gas que reacciona con los mismos sitios con que reacciona el oxígeno de la molécula de hemoglobina, tiene tan marcada afinidad respecto de tales sitios, que aún cantidades pequeñas reducen la capacidad del oxígeno para combinarse con la hemoglobina. Dado que no afecta a la cantidad de oxígeno que puede disolverse físicamente en la sangre, la Po_2 permanece inalterada, no se estimulan los cuerpos carotídeo y aórticos[1], y el paciente se desmaya y muere por falta de oxígeno, sin lograr aumentar en absoluto su ventilación.

Control de la ventilación por parte del bióxido de carbono e ion hidrógeno El papel preponderante del CO_2 en el control de la ventilación puede demostrarse mediante unos pocos experimentos relativamente sencillos.(*1*)La Figura 10-29 ilustra los efectos que en el volumen respiratorio causa el aumento de la Pco_2 del aire inspirado. De ordinario, el aire atmosférico virtualmente no contiene bióxido alguno de carbono. La presencia de bióxido de carbono en el aire inspirado causó cierta elevación de la Pco_2 alveolar y, por ende, de la Pco_2 arterial. Este aumento en la Pco_2 estimuló marcadamente la ventilación, un aumento de 5 mm Hg en la Pco_2 alveolar que causó un incremento del 100 por ciento en la ventilación. Obviamente, la ventilación depende en forma muy acentuada de la Pco_2. (*2*) Se le pide a un sujeto que respire con la rapidez y profundidad que le sean posibles. Al terminar el período de hiperventilación voluntaria, se le pide que respire en forma natural. Todos los sujetos presentan una respiración notablemente reducida durante unos cuantos minutos, y algunos de ellos dejan de respirar totalmente (apnea), a menudo durante 1 ó 2 min (Figura 10-30). La ventilación se inhibe porque durante el período de la hiperventilación se disipa el bióxido de carbono en un tiempo menor que el que se emplea en su producción; según esto, en el momento en que el sujeto suspendió la hiperventilación, su Pco_2 plasmática era más baja que la normal, y la ventilación fue inhibida hasta volver la Pco_2 plasmática al nivel normal, como resultado de la acumulación de bióxido de carbono metabólicamente producido. Nótese en la Figura 10-30 que el sujeto empezó de nuevo a respirar, por lo menos en forma intermitente, antes de regresar la Pco_2 completamente al nivel normal; esto se debe a la estimulación de los cuerpos carotídeo y aórticos por parte de la Po_2 extremadamente baja.

El extremo opuesto, con relación a la hiperventilación, lo constituye la suspensión de la respiración. ¿Por qué puede una persona detener su respiración tan sólo por un tiempo relativamente corto? La falta de ventilación causa una acumulación de bióxido de carbono, y un aumento en la Pco_2 plasmática; la capacidad de este aumento de la Pco_2 para estimular el centro respiratorio es tan poderosa que sobrepasa la inhibición voluntaria del centro respiratorio (mediando en este último las vías descendentes que proceden de la corteza cerebral). Desafortunadamente los nadadores subacuáticos han hecho uso errado de tal organización. Ellos hiperventilan voluntariamente durante varios minutos antes de sumergirse, y logran en tal forma contener la respiración durante períodos considerables de tiempo. Este es un procedimiento muy peligroso, particularmente durante el ejercicio, cuando es alto el consumo de oxígeno; por causa de nuestra insensibilidad relativa a las deficiencias de oxígeno, una disminución rápida de la Po_2 puede causar el desvanecimiento y el ahogamiento antes que se estimule la ventilación.

Los experimentos que hemos expuesto sustentan poderosamente la hipótesis de que la Pco_2 es el principal factor determinante de la actividad del centro respiratorio. Un aumento de Pco_2 estimula la ventilación y facilita, por lo tanto, la excreción de bióxido de carbono adicional y a la inversa, una disminución de Pco_2 por debajo del nivel normal inhibe la ventilación permitiendo así que el bióxido de carbono metabólicamente producido se acumule y devuelva la Pco_2 al nivel normal. De esta manera, la Pco_2 arterial se estabiliza en el valor normal de 40 mm Hg.

El problema del mecanismo y vía aferente mediante los cuales la Pco_2 controla la ventilación nos coloca en uno de los campos más violentamente controvertidos de la fisiología respiratoria, discusión que parece llegar a su fin, en parte como resultado de una serie de experimentos brillantes relacionados con la concentración de ion hidrógeno del líquido cerebroespinal y del tejido cerebral (en las cabras). La evidencia lograda hasta hoy indica que los efectos del bióxido de carbono en la ventilación se deben, no al bióxido de carbono en sí mismo, sino a los cambios asociados que se presentan en la concentración de ion hidrógeno. Por ejemplo, los efectos estimulantes de la inhalación de mezclas que contienen grandes cantidades de bióxido de carbono se deben probablemente, no a los efectos del bióxido de carbono molecular, sino

[1] Desafortunadamente, aunque según el consenso general el monóxido de carbono no estimula la ventilación, los experimentos recientes han indicado que, de hecho, puede estimular los quimiorreceptores. No se conoce una explicación de tal diferencia.

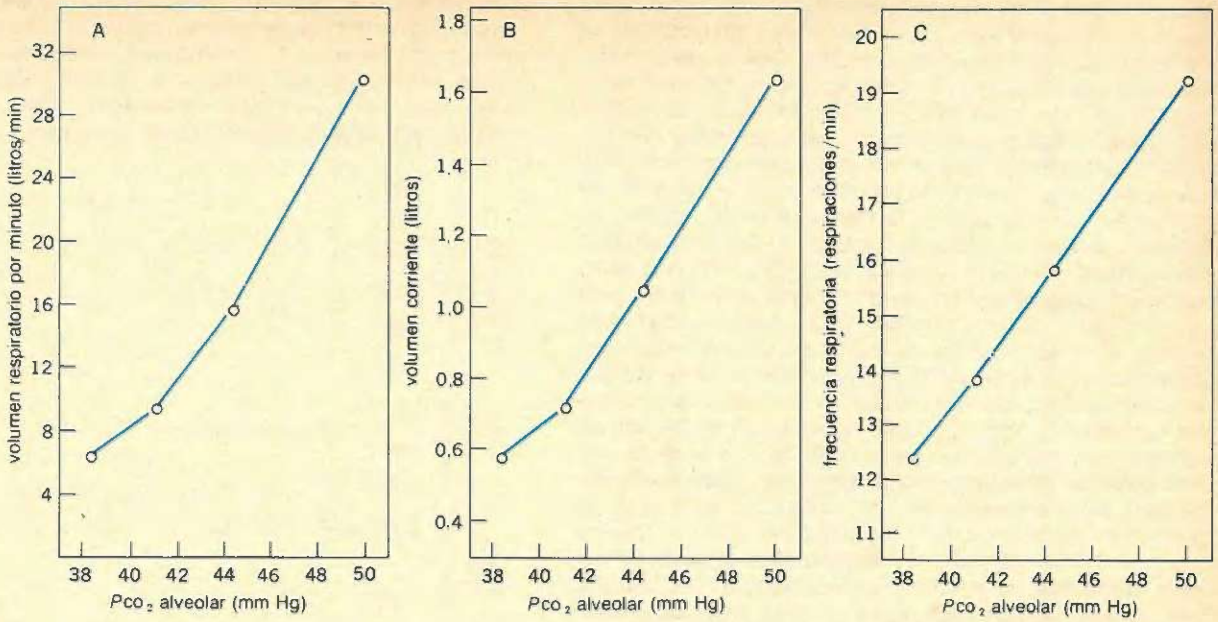


FIGURA 10-29
Efectos que el aumento de la Pco_2 alveolar, logrado mediante la adición de bióxido de carbono al aire inspirado, causa en la respiración. Nótese que el aumento del volumen respiratorio se debe al aumento tanto del volumen corriente como de la frecuencia respiratoria. Este estudio se realizó en sujetos humanos normales. (*Adaptado de Lambertsen.*)

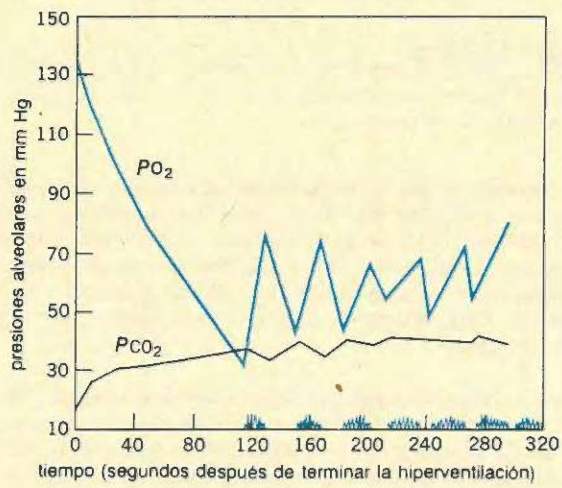


FIGURA 10-30
Variaciones en las presiones de gas alveolar después de una hiperventilación voluntaria de 2 min. Los movimientos respiratorios reales aparecen en las líneas dentadas de la parte inferior de la figura. (*Adaptado de Douglas y Haldane.*)

a los del aumento en la concentración de ion hidrógeno, resultante de las reacciones químicas anteriormente descritas. Esta es la razón de haber hecho hincapié en la relación existente entre la Pco_2 y la concentración de ion hidrógeno.

Si hemos de atribuir todos los efectos respiratorios de la alteración de la Pco_2 plasmática a los cambios asociados, producidos en la concentración de ion hidrógeno, debemos ser capaces de demostrar que los cambios producidos en la concentración de ion hidrógeno pueden alterar la ventilación, aún en el caso de permanecer inalterada la Pco_2 (o de cambiar en dirección opuesta). Este experimento puede realizarse fácilmente administrándole a un animal un ácido tal como el clorhídrico; como se había predicho, el aumento en la concentración de ion hidrógeno induce una estimulación notable de la ventilación (Figura 10-31). Y a la inversa, la reducción de la concentración de ion hidrógeno mediante la administración de una base inhibe la ventilación.

¿Por qué, pues, tal controversia? Hemos de confesar que presentamos tan sólo una cara del problema; otra gran cantidad de experimentos pareció ser, por aquel entonces, inconsistente con este concepto unitario del ion hidrógeno, pero los estudios recientes del líquido cerebroespinal pueden haber logrado una explicación adecuada de estos resultados aparentemente en conflicto. La concentración crítica del ion hidrógeno no parece ser la de la sangre arterial sino más bien la del líquido extracelular, esto es, del líquido cerebroespinal. Un aumento en la concentración de ion hidrógeno incrementa la

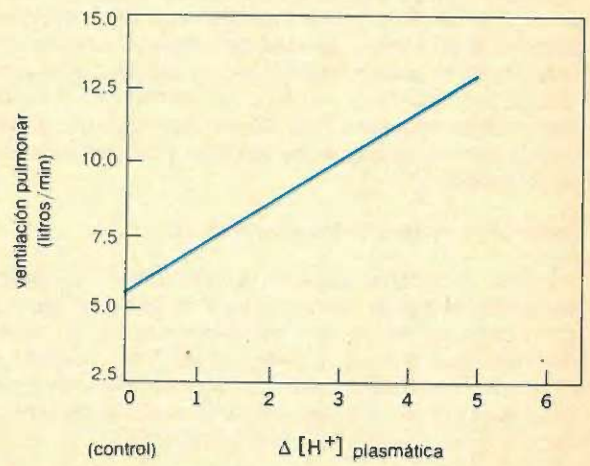


FIGURA 10-31
Cambio producido en la ventilación en respuesta a una elevación de la concentración de ion hidrógeno del plasma, producida por la administración de ácido clorhídrico. (*Adaptado de Lambertsen.*)

tasa de descarga de las neuronas inspiratorias, actuando ya directamente sobre ellas, ya en las células quimiosensibles cercanas (*quimiorreceptores centrales*) que les envían sus impulsos sinápticos; y a la inversa, una disminución en la concentración de ion hidrógeno inhibe su descarga. Resulta la conclusión algo sorprendente de que el control de la respiración (por lo menos durante el reposo) se busca primordialmente en la regulación de la *concentración cerebral de ion hidrógeno*. Sin embargo, esto tiene realmente sentido, en términos de supervivencia del organismo. Como se destacó anteriormente, la relación entre el bióxido de carbono y el ion hidrógeno asegura que la regulación de la concentración de ion hidrógeno produzca asimismo una constancia relativa de la Pco_2. Para continuar la cadena, la estrecha relación existente entre el consumo de oxígeno y la producción de bióxido de carbono asegura que la ventilación adecuada para mantener constante la Pco_2 mediante la excreción de bióxido de carbono tan pronto como éste se produce, sea también suficiente para suministrar el oxígeno adecuado (excepto en ciertos tipos de enfermedad pulmonar). Más todavía, la forma de la curva de disociación de la hemoglobina reduce al mínimo cualquier deficiencia menor del suministro de oxígeno, y cualquier deficiencia mayor de oxígeno induce la estimulación respiratoria refleja a través de los cuerpos carotídeo y aórticos. Por el contrario, la función cerebral es extremadamente sensible a los cambios que se operan en la concentración de ion hidrógeno, de tal manera que aún los aumentos y disminuciones poco considerables en la concentración cerebral de ion hidrógeno podrían inducir un mal funcionamiento grave. Debemos señalar, sin embargo, que ha corrido muy poco tiempo después de la unificación de las hipótesis, y es posible que el problema del control respiratorio no sea de solución tan sencilla como la que anotamos.

A efectos de redondear el tema, debe agregarse que los cuerpos carotídeo y aórticos, responsables de los reflejos del oxígeno bajo, son también sensibles a los cambios que se producen en la concentración plasmática de ion hidrógeno pero su contribución a la respuesta ventilatoria general provocada por los cambios operados en el bióxido de carbono e ion hidrógeno es pequeña, siendo mucho más importantes los efectos directos en el cerebro. Finalmente, la relación entre la ventilación y la concentración de ion hidrógeno es tan sólo un aspecto de la regulación de la concentración del ion hidrógeno del líquido extracelular, descrita en el Capítulo 11.

A través de esta sección hemos explicado los efectos estimulatorios del bióxido de carbono en la ventilación. Debe advertirse asimismo que los niveles muy altos del bióxido de carbono deprimen la totalidad del sistema nervioso central, incluyendo los centros respiratorios, y pueden por lo tanto ser letales. Los ambientes cerrados, por ejemplo, en los submarinos y cápsulas espaciales, deben diseñarse de tal manera que se elimine el bióxido de carbono y se suministre el oxígeno necesario.

Control de la ventilación durante el ejercicio

Durante el ejercicio intenso, la ventilación alveolar puede aumentar de diez a veinte veces a fin de suministrar el oxígeno adicional requerido y excretar el exceso de bióxido de carbono producido. Con base en las tres variables –Po_2, Pco_2, y concentración de ion hidrógeno– podría parecer fácil explicar el mecanismo que induce el aumento de ventilación. Desafortunadamente, tal no es el caso.

¿Tiene la disminución de Po_2 la función de estímulo? Parecería lógico que al consumir más oxígeno los músculos en ejercicio, debiera disminuir la Po_2 plasmática y estimular la respiración. Pero, de hecho, la Po_2 arterial *no* se reduce significativamente durante el ejercicio (Figura 10-32). La ventilación alveolar se aumenta en proporción exacta al consumo de oxígeno; por lo tanto, la Po_2 permanece constante. Indudablemente, en el ejercicio extenuante, la ventilación alveolar puede tener un incremento relativo real, mayor que el del consumo de oxígeno, originando así un *aumento* en la Po_2.

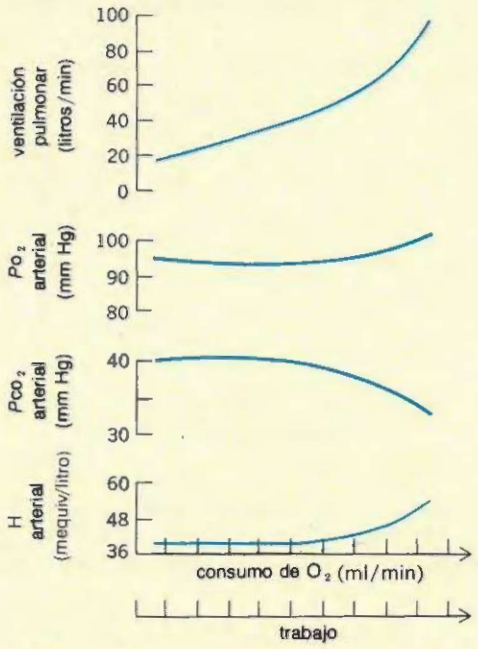


FIGURA 10-32
Relación de la ventilación, presiones de gas arterial y concentración de ion hidrógeno con la magnitud del ejercicio muscular. (*Adaptado de Comroe.*)

¿Tiene el aumento de Pco_2 la función de estímulo? Este es virtualmente el mismo asunto. A pesar del aumento notable en la producción de bióxido de carbono, el aumento precisamente proporcional de ventilación alveolar excreta el bióxido de carbono con la misma rapidez con que se produce, y es posible que la Pco_2 arterial decrezca realmente durante el ejercicio extenuante.

¿Tiene el aumento de ion hidrógeno la función de estímulo? Dado que la Pco_2 arterial no cambia (ni disminuye) durante el ejercicio, no hay acumulación del exceso del ion hidrógeno, como resultado de la acumulación de bióxido de carbono. Aunque hay un aumento en la concentración arterial de ion hidrógeno por una razón totalmente diferente, a saber, por la generación y liberación de ácido láctico y otros ácidos en la sangre durante el ejercicio, los cambios producidos en la concentración de ion hidrógeno no alcanzan a tener dimensiones suficientes, particularmente en el ejercicio apenas moderado, para explicar el aumento de ventilación.

Nos quedamos con el hecho que, a pesar del intenso estudio de más de 100 años realizado por muchos de los más eminentes fisiólogos de la respiración, no sabemos cuál es el impulso que estimula la ventilación durante el ejercicio. Nuestros tres grandes factores –Po_2, Pco_2 e ion hidrógeno– parecen actualmente ser inadecuados, pero muchos fisiólogos creen todavía que se ha de demostrar finalmente que tales son los estímulos críticos. Ellos se hacen la reflexión de que el hecho de permanecer constante la Pco_2 durante el ejercicio moderado constituye una evidencia muy valedera de que la ventilación es realmente controlada por la Pco_2. En otros términos, si la Pco_2 no fuera el principal factor de control, ¿de

qué otra manera podría permanecer inalterada frente al marcado aumento de su producción? Argumentan que puede haber un cambio en la sensibilidad de los quimiorreceptores al CO_2 o al ion hidrógeno, de tal manera que los cambios que no logran detectarse mediante los métodos experimentales podrían ser responsables de la estimulación de la ventilación. Tal concepto se basa actualmente, por supuesto, en argumentos teóricos, falta verificar si los experimentos le dan validez.

Incluso, el problema es aún más complicado; como se observa en la Figura 10-33, se presenta un aumento repentino (en pocos segundos) en la ventilación al comienzo del ejercicio, y una disminución igualmente repentina al final del mismo. Es claro que tales cambios ocurren con demasiada rapidez para que puedan explicarse por la alteración producida en algún elemento químico de la sangre. Presentamos a continuación varios tipos más de impulsos, los cuales desempeñan probablemente algún papel, pero resultan asimismo inadecuados para explicar totalmente la correlación precisa entre la ventilación y el consumo de oxígeno durante el ejercicio.

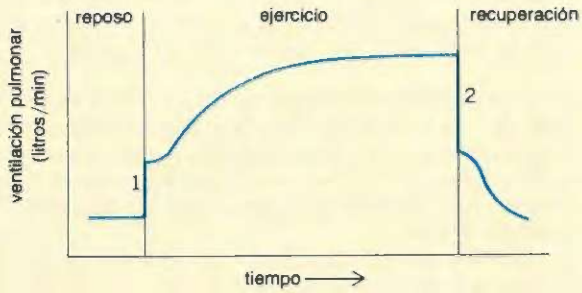


FIGURA 10-33
Cambios que con el tiempo ocurren en la ventilación, durante el ejercicio. Nótese el aumento brusco *1* al comienzo del ejercicio, y la disminución también brusca pero mayor *2* al final del ejercicio.

Control de la actividad del centro respiratorio por parte de otros factores

Temperatura Un aumento en la temperatura del cuerpo se presenta frecuentemente como resultado del incremento de actividad física y contribuye a la estimulación de la ventilación alveolar. Tal facilitación de los centros respiratorios se debe probablemente tanto a un efecto físico directo del aumento de temperatura sobre las neuronas de los centros respiratorios como a la estimulación que, a través de las vías, procede de los termorreceptores del hipotálamo.

Impulso procedente de la corteza cerebral En el Capítulo 9 explicamos que en las respuestas cardiovasculares al ejercicio mediaba probablemente el impulso que va al hipotálamo, procedente de las ramas de las vías neurónicas que descienden de la corteza cerebral a los nervios motores. Es probable que estas fibras envíen asimismo ramificaciones al interior de los centros respiratorios bulbares. No se conoce, sin embargo, la magnitud de esta contribución a la estimulación de la ventilación.

Epinefrina La inyección de epinefrina aplicada a una persona produce estimulación de la respiración mediante mecanismos desconocidos. La secreción de epinefrina se incrementa de manera uniforme durante el ejercicio intenso y contribuye probablemente al aumento de la ventilación.

Reflejos procedentes de las coyunturas y los músculos Muchos receptores de las coyunturas y los músculos pueden ser estimulados por los movimientos físicos que acompañan la contracción muscular. Es muy probable que las vías aferentes que proceden de estos receptores desempeñen un papel importante en la estimulación de los centros respiratorios durante el ejercicio. En esta forma, los efectos mecánicos del ejercicio ayudan a coordinar la ventilación alveolar con las demandas metabólicas de los tejidos.

Reflejos barorreceptores Explicamos ya los reflejos de los senos carotídeos y del arco aórtico, como factores primordiales de control de la función cardiovascular. Tales reflejos pueden también alterar la ventilación alveolar, pero su efecto en el hombre es generalmente menor.

Reflejos protectores Cierto grupo de respuestas protege el tracto respiratorio contra los materiales irritantes, siendo las más familiares la *tos* y el *estornudo*. Estos reflejos se originan en los receptores que tapizan el tracto respiratorio. Cuando se hallan excitados, el resultado es la estimulación de los centros respiratorios bulbares (a través de los nervios aferentes) en tal forma que producen una inspiración profunda y una espiración violenta. En esta forma, las partículas literalmente explotan fuera del tracto respiratorio. Otro ejemplo de reflejo protector es la cesación inmediata de la respiración, desencadenada frecuentemente cuando se inhalan agentes nocivos.

Dolor Los estímulos dolorosos de cualquier parte del cuerpo pueden producir estimulación refleja de los centros respiratorios. Esta es la razón de la palmada que se le da al recién nacido a fin de que empiece a respirar. Otro ejemplo común es la inspiración profunda inducida por un choque repentino tal como el de una ducha de agua fría.

Emoción Los estados emocionales van frecuentemente acompañados de una marcada estimulación de los centros respiratorios, como lo demuestra claramente la alta frecuencia de respiración que caracteriza el miedo y muchas emociones similares. Además, el movimiento de entrada a los pulmones o de salida de ellos es una demanda absoluta de expresiones involuntarias de emoción, tales como la risa y el llanto. En tales situaciones, los centros respiratorios deben ser controlados primordialmente por las vías que descienden de los centros cerebrales superiores.

Control voluntario de la respiración Aunque expusimos detalladamente la naturaleza involuntaria de la mayoría de los reflejos respiratorios, es realmente obvio que mantenemos un control voluntario considerable de los movimientos respiratorios. Esto lo realizan las vías que descienden de la corteza cerebral a los centros respiratorios bulbares. Como hemos visto, este control voluntario de la respiración no puede mantenerse cuando se intensifican estímulos involuntarios tales como la Pco_2 o la concentración de ion hidrógeno. Además de las formas evidentes de control voluntario, por ejemplo, la retención de la respiración, los centros respiratorios deben ser asimismo controlados durante la producción de acciones voluntarias complejas tales como las de hablar y cantar. Es obvio que los patrones de control de los centros respiratorios, por parte de la corteza cerebral, deben ser altamente complejos.

Hipoxia

La hipoxia se define como una deficiencia de oxígeno a nivel de los tejidos. Existen muchas causas potenciales de la hipoxia, pero pueden clasificarse en cuatro categorías generales:

(*1*) *hipoxia hipóxica*, en la cual se reduce la Po_2 arterial; (*2*) *hipoxia anémica*, en la cual es normal la Po_2 arterial, pero disminuye el contenido total de oxígeno de la sangre, por razón de las cantidades inadecuadas de glóbulos rojos, deficiencia o anormalidad de la hemoglobina, o competencia del monóxido de carbono por la molécula de hemoglobina; (*3*) *hipoxia isquémica*, en la cual el defecto básico es el de la deficiencia de flujo sanguíneo a los tejidos(como en el shock); y (*4*) *hipoxia histotóxica*, en la cual es normal la cantidad de oxígeno que llega al tejido, pero la célula es incapaz de utilizar el oxígeno porque un agente tóxico (el cianuro, por ejemplo) ha interferido su maquinaria metabólica.

Es claro que la hipoxia anémica es principalmente el resultado de la formación anormal de la sangre, o de la destrucción de ésta, la hipoxia isquémica es causada por la falla del sistema cardiovascular, y la hipoxia histotóxica representa un mal funcionamiento de las células mismas de los tejidos. A diferencia de estas tres categorías, la hipoxia hipóxica se debe, o a la exposición a una gran altura, o a un mal funcionamiento del sistema circulatorio. Las causas son numerosas, y una lista de las principales suministra un cuadro excelente de la interacción entre los diversos componentes del sistema respiratorio descrito en este capítulo (Tabla 10-4). Explicaremos la respuesta a la altura como ejemplo representativo de la gama de ajustes reflejos que pueden ponerse en juego para mejorar la baja de Po_2 arterial, característica de la hipoxia hipóxica.

TABLA 10-4
Algunas causas de hipoxia hipóxica

1 Disminución de la Po_2 en el aire inspirado (gran altura)*
2 Hipoventilación
  Aumento de la resistencia de los conductos del aire (cuerpo extraño, asma)
  Parálisis de los músculos respiratorios (poliomielitis)
  Deformidades esqueléticas
  Inhibición de los centros respiratorios bulbares (morfina)
  Disminución de la "elasticidad" de los pulmones y el tórax (surfactante deficiente, engrosamiento de los tejidos pulmonares o torácicos)
  Colapso pulmonar (neumotórax)
3 Difusión alveolar capilar deficiente
  Disminución del área para la difusión (neumonía)
  Engrosamiento de las membranas alveolares capilares (beriliosis)
4 Apareamiento anormal de la ventilación y el flujo sanguíneo (enfisema)

* Las frases de los paréntesis son ejemplos de enfermedades específicas de cada grupo.

Respuesta a la altura

La presión barométrica disminuye progresivamente al aumentar la altura (Figura 10-34). Así pues, en la cima del Everest (29.142 pies), la presión atmosférica es de 245 mm Hg. El aire tiene aún el 20 por ciento de oxígeno, lo cual significa que la Po_2 es de 49 mm Hg. Evidentemente, la Po_2 alveolar y arterial debe disminuir mientras se asciende, a menos que se respire oxígeno puro. Los efectos de la falta de oxígeno varían según los individuos, pero la mayoría de las personas que ascienden rápidamente hasta alturas superiores a los 1.000 pies experimentan algún grado de enfermedad de altura, la cual consiste en falta de respiración, palpitaciones, dolor de cabeza, náuseas, fatiga, y dificultad de una gran cantidad de procesos mentales (visión, juicio, etc.). En el curso de varios días, estos síntomas disminuyen y finalmente desaparecen, aunque permanece reducida la capacidad física máxima. Este proceso, conocido como aclimatación, se logra mediante los mecanismos compensatorios enumerados a continuación. Los pueblos más altos habitados permanentemente por el hombre se encuentran en los Andes a 18.000 pies de altura. Sus aldeanos trabajan en forma completamente normal, y aparentemente la única precaución importante que ellos toman es la de bajar a sus mujeres a sitios de menor altura durante los últimos días de la gestación a fin de proteger al feto.

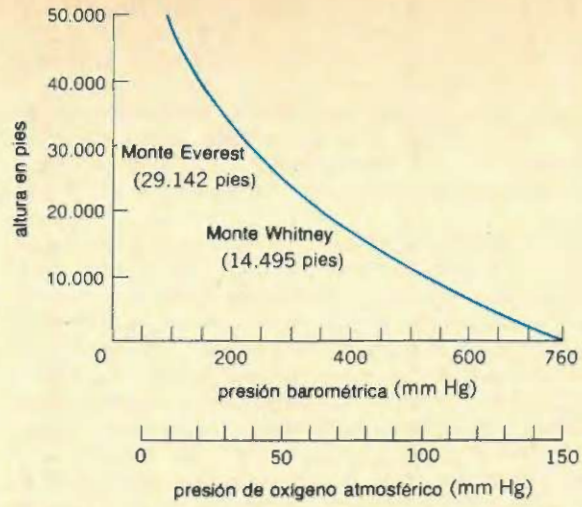


FIGURA 10-34
Relación entre la altura y la presión barométrica. La Po_2 permanece aproximadamente en el nivel del 20 por ciento de la presión barométrica, sin importar cuál sea la altura.

En respuesta a la hipoxia, el suministro de oxígeno a los tejidos se mantiene de cuatro maneras: (*1*) mediante el aumento de ventilación alveolar, (*2*) mediante el aumento del débito cardíaco, (*3*) mediante el aumento del contenido sanguíneo de eritrocitos y hemoglobina, y (*4*) mediante el desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia abajo y hacia la derecha. En el último fenómeno media probablemente un aumento de DFG que sigue a la estimulación de la glicólisis de los glóbulos rojos, inducida por la hipoxia. Estas cuatro respuestas tienen el efecto neto de suministrar cantidades normales de oxígeno a los tejidos con una desviación mínima de la Po_2 de los tejidos, respecto del nivel normal.

Las primeras respuestas agudas a la altura son el aumento de ventilación y de débito cardíaco, en que median los cuerpos carotídeo y aórticos. Como hemos visto, la Po_2 arterial debe caer en general por lo menos a 60 mm Hg, a fin de provocar el aumento de ventilación, aunque la respuesta cardiovascular es generalmente más sensible. La Po_2 arterial no llega a este nivel bajo mientras la altura no sea de 10.000 pies o más. Sin embargo, el aumento de ventilación producido por la Po_2 arterial baja induce cambios en la Pco_2 sanguínea y en la concentración de ion hidrógeno, las cuales actúan como freno indeseable. Dado que el bióxido de carbono se excreta más rápidamente de lo que se produce, la Pco_2 plasmática (y por lo tanto el líquido cerebroespinal) y la concentración de ion hidrógeno disminuyen por debajo de lo normal e inhiben la ventilación. La Pco_2 permanece en realidad baja en las personas completamente aclimatadas, pero la concentración plasmática de ion hidrógeno es devuelta al nivel normal por medio de la actividad renal. De importancia por lo menos igual es el hecho de que con el tiempo se ponen en juego mecanismos que devuelven la concentración de ion hidrógeno del líquido cerebroespinal al nivel normal a pesar de la reducción de la Pco_2. De esta manera, se elimina gran parte del efecto inhibitorio que causa el exceso de bióxido de carbono en la respiración; el resultado neto es un aumento de ventilación durante los primeros días.

Al incrementarse la respiración, y con ella el suministro de oxígeno, las respuestas cardiovasculares disminuyen simultáneamente, y es posible que el débito cardíaco retorne casi al nivel normal. Durante este mismo tiempo, la síntesis de eritrocitos y hemoglobina ha sido estimulada por la hormona *eritropoyetina* (ver a continuación), y se aumenta considerablemente la masa total de glóbulos rojos en circulación. Otra compensación que se desarrolla lentamente sin que se conozca su mecanismo, es el crecimiento de muchos capilares nuevos. Tiene el efecto importante de disminuir el espacio en que debe difundirse el oxígeno, desde la sangre hasta la célula.

Equilibrio de los eritrocitos y la hemoglobina

El volumen de eritrocitos y el contenido de hemoglobina no son fijos y están, por el contrario, sujetos al control fisiológico. Los eritrocitos son células incompletas en cuanto les faltan tanto los núcleos como la maquinaria metabólica para sintetizar proteínas nuevas. No pueden pues reproducirse ni mantener su estructura normal por ningún espacio de tiempo. Al deteriorarse y no ser reemplazadas las enzimas esenciales que hay dentro de los eritrocitos, la célula envejece y finalmente muere. Afortunadamente, su capacidad de transportar oxígeno no se disminuye significativamente durante el período de madurez. La vida promedio de un eritrocito es aproximadamente de 120 días, lo cual significa que del total de eritrocitos del cuerpo se destruye cada día casi el 1 por ciento. La destrucción de los eritrocitos la realiza un grupo de células grandes, los *fagocitos*, que se encuentran en el hígado, bazo, médula ósea, y ganglios linfáticos que tapizan generalmente vasos sanguíneos o yacen cerca de ellos. Estas células, cuya fisiología se describe detalladamente en el Capítulo 15, ingieren y destruyen los eritrocitos degradando sus grandes moléculas complejas con las enzimas. La molécula de hemoglobina es destruida y convertida en una molécula amarilla denominada *bilirrubina*, que es liberada hacia el interior de la sangre. Las células hepáticas recogen esta sustancia de la sangre y la agregan a la bilis, pero si el hígado está lesionado o sobrecargado por razón de una tasa anormalmente alta de destrucción de eritrocitos, la bilirrubina puede acumularse en la sangre y dar a la piel un color amarillo. Esto se denomina *ictericia*.

Es obvio que la persona normal simultáneamente debe sintetizar y liberar hacia el sistema circulatorio una cantidad de eritrocitos igual a la de los destruidos. El sitio de producción de eritrocitos es el interior suave y altamente celular de los huesos, denominado *médula ósea*. En el adulto, la formación de eritrocitos ocurre tan sólo en los huesos del pecho, base del cráneo, y partes superiores de los brazos y las piernas. La médula ósea activa constituye aproximadamente el 5 por ciento del peso total del cuerpo. Los eritrocitos descienden originariamente de las grandes células de la médula ósea, las cuales no contienen hemoglobina alguna pero tienen ciertamente núcleos y son, por lo tanto, capaces de división celular. Después de varias divisiones celulares, emergen las células, identificables como eritrocitos inmaduros porque contienen hemoglobina. Al continuar la maduración, estas células acumulan grandes cantidades de hemoglobina, y sus núcleos se hacen progresivamente más pequeños hasta desaparecer por último en forma total. El eritrocito maduro abandona la médula ósea a través de la abundante red capilar de ésta, y entra a la circulación general, en la cual ha de viajar durante unos 120 días.

Este proceso del crecimiento requiere evidentemente cierto número de elementos diferentes de materia prima. La formación del eritrocito mismo requiere los nutrientes usuales y los materiales estructurales: aminoácidos, lípidos, y carbohidratos. Además, ciertos factores de crecimiento, incluyendo la vitamina B_{12} y el ácido fólico, son esenciales para la formación normal de los eritrocitos. La formación de éstos requiere finalmente los materiales que entran en la composición de la hemoglobina: hierro, aminoácidos y las moléculas orgánicas que se incorporan en la parte proteica de la hemoglobina. La falta de cualquiera de estos factores de crecimiento o de los elementos de materia prima, origina la falla de la *eritropoyesis* normal (formación de eritrocitos) y una disminución en la cantidad de eritrocitos circulantes efectivos (*anemia*). Las sustancias que más comúnmente faltan son el hierro y la vitamina B_{12}.

Hierro

El hierro es obviamente un componente esencial de la molécula de hemoglobina dado que es con este elemento con el que se combina realmente el oxígeno. El equilibrio del hierro y su distribución dentro del cuerpo aparecen en el esquema de la Figura 10-35. Aproximadamente el 70 por ciento del total de

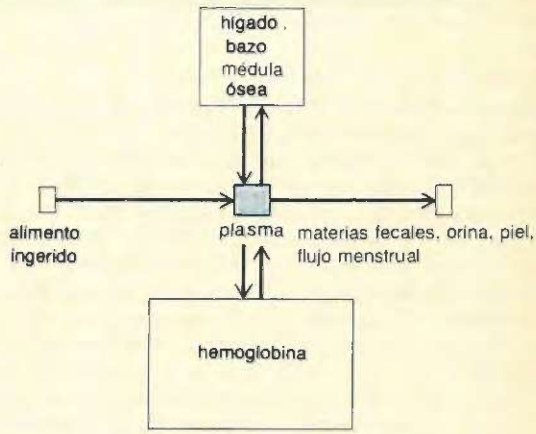


FIGURA 10-35
Resumen del equilibrio férrico. Los tamaños de las cajas representan la cantidad de hierro implicado. La magnitud del intercambio en determinada dirección varía de acuerdo a las condiciones.

hierro del cuerpo está en la hemoglobina, y el resto se halla almacenado primordialmente en el hígado, bazo, y médula ósea. Al ser destruidos los eritrocitos, la mayor parte del hierro que libera la hemoglobina, es devuelto a tales depósitos. Pequeñas cantidades de hierro, sin embargo, se pierden diariamente en la orina, materias fecales, sudor, y células descamadas de la piel. Además las mujeres pierden una cantidad significativa de hierro en la sangre menstrual. Para conservar el equilibrio del hierro debe reemplazarse, mediante la ingestión de alimentos que lo contengan, la cantidad que pierde el cuerpo. La perturbación de este equilibrio origina, o deficiencia de hierro y producción inadecuada de hemoglobina, o un exceso de hierro en el cuerpo y efectos tóxicos graves. El control del equilibrio del hierro no es algo común en cuanto se encuentra primordialmente en el epitelio espinal que absorbe el hierro del alimento ingerido. El intestino absorbe tan sólo una parte del hierro ingerido, y, lo que es más importante, esta parte se aumenta o se disminuye según el estado de equilibrio del hierro del cuerpo. En estas fluctuaciones parecen mediar los cambios que se operan en el contenido de hierro del epitelio intestinal mismo. Cuando los depósitos de hierro del cuerpo son considerables, se incrementa el depósito epitelial de hierro, y su presencia impide, en alguna forma, la absorción de la mayor parte del hierro ingerido en el alimento.

Cuando los depósitos de hierro del cuerpo se reducen (como resultado de una hemorragia, por ejemplo), cierta parte del hierro almacenado en el epitelio intestinal entra a la sangre y es transportado a la médula ósea. La reducción resultante del contenido epitelial intestinal de hierro permite el aumento de absorción intestinal del hierro de los alimentos y devuelve el hierro total del cuerpo al nivel normal.

Vitamina B_{12}

La formación normal de eritrocitos requiere cantidades extremadamente pequeñas (una millonésima de gramo por día) de una molécula que contiene cobalto, la vitamina B_{12}, la cual mediante mecanismos aún desconocidos, permite la maduración final del eritrocito. Esta sustancia no se sintetiza dentro del cuerpo, y depende por lo tanto de la ingestión de alimentos. La absorción de la vitamina B_{12} del tracto gastrointestinal al interior de la sangre requiere una sustancia (todavía no identificada) normalmente secretada por el tapizado epitelial del estómago. Su ausencia impide la absorción normal de la vitamina B_{12} y es causa de la deficiencia en la producción de eritrocitos y de la *anemia maligna*.

Regulación de la producción de eritrocitos

En una persona normal, el volumen total de eritrocitos en circulación permanece notablemente constante. Tal constancia se requiere tanto para el suministro de oxígeno a los tejidos como para el mantenimiento de la presión sanguínea. Por los párrafos precedentes debe ser obvio que un número constante de eritrocitos circulantes no puede mantenerse sino mediante el equilibrio de la producción y destrucción (o pérdida) de eritrocitos. Las variaciones amplias en esta última se originan en las enfermedades que destruyen los eritrocitos, o en la hemorragia, y el equilibrio debe lograrse por lo tanto mediante el control de la tasa de producción de eritrocitos. Durante los períodos de grave destrucción de eritrocitos o durante la hemorragia, la tasa normal de eritrocitos puede incrementarse más de seis veces.

La manera más fácil de explicar el control de la producción de eritrocitos consiste en enumerar primero los mecanismos *no* comprometidos. En la sección anterior enumeramos un grupo de nutrientes tales como el hierro y la vitamina B_{12}, los cuales han de estar presentes para la producción normal de eritrocitos. Sin embargo, ninguna de tales sustancias *regula* la tasa de producción.

El control directo de la eritropoyesis es ejercido por una hormona denominada *eritropoyetina*. La mejor evidencia indica actualmente que las células que producen eritropoyetina se encuentran localizadas en los riñones, aunque otros sitios del cuerpo pueden asimismo contribuir a su producción. Normalmente, una cantidad pequeña de eritropoyetina se halla en circulación y estimula la médula ósea para que produzca eritrocitos a cierta tasa basal. Un aumento en la eritropoyetina circulante estimula aún más la médula ósea e incrementa la eritropoyesis, mientras una disminución en la eritropoyetina circulante por debajo del nivel normal rebaja la eritropoyesis.

En la actualidad, los componentes de la vía refleja que controla la producción de eritropoyetina siguen siendo, en gran parte, un misterio. El denominador común de los cambios que incrementan la eritropoyetina circulante es precisamente lo que se esperaría en forma lógica –un aumento en el suministro de oxígeno a los tejidos. Como se explicó anteriormente, esto puede originarse o en la disminución del volumen de eritrocitos, disminución del flujo sanguíneo, o en la reducción del suministro de oxígeno de los pulmones a la sangre. En esta forma, la hemorragia, la disminución del bombeo cardíaco, o cualquiera de las situaciones resumidas en la Tabla 10-4, todas ellas estimulan la producción de eritropoyetina. Como resultado, se incrementa la producción de eritrocitos y la capacidad de acarreo de oxígeno por parte de la sangre, y es devuelto a su nivel normal el suministro de oxígeno a los tejidos. Desafortunadamente no se han logrado todavía descubrir ni los receptores que detectan el cambio en el suministro de oxígeno ni la vía aferente que pasa esta información a las células productoras de eritropoyetina.

SECCION A PRINCIPIOS BASICOS DE LA FISIOLOGIA RENAL

Estructura del riñón y sistema urinario

Procesos renales básicos
Filtración glomerular/*Prueba de la filtración glomerular*/*Tasa de la filtración glomerular*/Reabsorción tubular/*Tipos de reabsorción*/Secreción tubular

Micción

SECCION B REGULACION DEL SODIO Y EQUILIBRIO DEL AGUA

Procesos renales básicos para el sodio, el cloruro, y el agua

Control de la excreción de sodio: regulación del volumen extracelular
Control de la TFG/Control de la reabsorción tubular de sodio/*Aldosterona*/*Tercer factor*/*Resumen*/Secreción de ADH y volumen extracelular

Regulación renal de la osmolaridad extracelular
Concentración de la orina: el sistema de contracorriente/Control de la secreción de ADH por parte de los osmorreceptores

Sed y apetito de sal

SECCION C REGULACION DEL POTASIO, CALCIO, Y CONCENTRACIONES DE ION HIDROGENO

Regulación del potasio
Regulación renal del potasio

Regulación del calcio
Sitios efectores para la homeostasis del calcio/*Hueso*/*Tracto gastrointestinal*/*Riñón*/Hormona paratiroidea/Vitamina D/Calcitonina

Regulación del ion hidrógeno
Definiciones básicas/Acidos fuertes y débiles/Acción de los amortiguadores, amortiguadores/Generación de iones hidrógeno en el cuerpo/Amortiguación de los iones hidrógeno dentro del cuerpo/*Bicarbonato CO_2*/*La hemoglobina en calidad de amortiguador*/Regulación renal de la concentración extracelular de ion hidrógeno.

Enfermedad de los riñones
El riñón artificial

11

Regulación del agua y equilibrio electrolítico

Uno de los temas principales de este libro es el de la regulación del ambiente interno. La función de una célula depende no sólo del hecho de recibir un suministro continuo de nutrientes orgánicos y eliminar sus productos finales metabólicos sino también de la existencia de condiciones fisicoquímicas estables en el líquido extracelular que la baña. Entre las sustancias más importantes que contribuyen a estas condiciones están el agua, el sodio, el potasio, el calcio, y el ion hidrógeno. Este capítulo está dedicado a la explicación de los mecanismos mediante los cuales se mantienen relativamente constantes las cantidades totales de estas sustancias en el cuerpo, y sus concentraciones en el líquido extracelular.

Una sustancia aparece en el cuerpo ya como resultado de la ingestión, ya como producto del metabolismo. Y a la inversa, una sustancia puede ser excretada del cuerpo, o consumida en una reacción. Por lo tanto, si la cantidad de cualquier sustancia del cuerpo ha de mantenerse a un nivel constante durante cierto período de tiempo, las cantidades totales ingeridas y producidas deben ser iguales a las cantidades excretadas y consumidas. Este es un principio general del *concepto de equilibrio*, explicado en el Capítulo 5. En el caso del agua y del ion hidrógeno, se aplican las cuatro vías posibles. Sin embargo, tratándose del equilibrio de los electrolitos minerales, el caso es más simple, dado que ellos no son sintetizados ni consumidos por las células, y su equilibrio total en el cuerpo refleja por lo tanto un enfrentamiento entre la ingestión y la excreción.

TABLA 11-1
Vías normales de la ganancia y pérdida de agua en los adultos

	Mililitros por día
Ingestión:	
Bebida	1.200
En la comida	1.000
Producida metabólicamente	350
Total	2.550
Salida:	
Pérdida insensible (piel y pulmones)	900
Sudor	50
Materias fecales	100
Orina	1.500
Total	2.550

Como ejemplo, expliquemos el equilibrio para la totalidad de agua del cuerpo (Tabla 11-1). Debe reconocerse que estos son valores promedio, que están sujetos a variación considerable. Las dos fuentes del agua del cuerpo las constituyen la producción metabólica originada, en gran parte, en la oxidación de los carbohidratos, y la ingestión del agua en los líquidos y en los denominados alimentos sólidos (un buen biftec tiene aproximadamente el 70 por ciento de agua). Existen cuatro sitios desde los cuales se pierde el agua hacia el ambiente externo: piel, pulmones, tracto gastrointestinal, y riñones. La pérdida de agua por evaporación por parte de las células de la piel y tapizado de los conductos respiratorios es un proceso continuo, denominado con frecuencia *pérdida insensible* ya que la persona es inconsciente de su ocurrencia. El agua adicional puede disponerse para la evaporación desde la piel mediante la producción de sudor. La pérdida gastrointestinal normal de agua (en las materias fecales) es realmente pequeña, pero puede ser grave en el vómito o la diarrea.

En condiciones normales, como puede verse en la Tabla 11-1, la pérdida de agua es exactamente igual a la ganancia de agua, y no se presenta cambio neto alguno en el agua del cuerpo. Esto obviamente no es algo accidental sino el resultado de mecanismos reguladores precisos. La pregunta es pues: ¿cuáles de los procesos comprometidos en el equilibrio del agua se hallan bajo control a fin de nivelar las ganancias y las pérdidas? La respuesta, como veremos, es la ingestión voluntaria (*sed*) y la pérdida urinaria. Esto no significa que ninguno de los otros procesos se halle bajo control, sino que éste no se orienta primordialmente hacia el equilibrio del agua. El catabolismo de los carbohidratos, fuente principal del agua de oxidación, está controlado por mecanismos dirigidos hacia la regulación del equilibrio de la energía. La producción del sudor está controlada por mecanismos dirigidos hacia la regulación de la temperatura. La pérdida insensible (en el hombre) carece en realidad de control, y la pérdida fecal del agua es en general ciertamente pequeña, y permanece inalterada.

El mecanismo de la sed es, sin duda, de gran importancia, dado que las deficiencias de agua, no importa cuál sea la causa, pueden suplirse solamente por medio de la ingestión de agua, pero es asimismo cierto que la ingestión de líquido está frecuéntemente sometida más a la influencia de factores sociológicos y hábitos que a la necesidad de regular el agua del cuerpo. El control de la pérdida urinaria de agua es el mecanismo principal mediante el cual se regula el agua del cuerpo.

Por medio de análisis similares, encontramos que los equilibrios corporales de la mayoría de los iones que determinan las propiedades de líquido extracelular están regulados primordialmente por los riñones. Para apreciar la importancia de tales regulaciones renales y el hecho de que el mal funcionamiento grave de los riñones llega a ser rápidamente fatal, basta hacer una lista parcial de las sustancias inorgánicas simples más importantes que constituyen el ambiente interno y que se hallan bajo el control del riñón: agua, sodio, potasio, cloruro, calcio, magnesio, sulfato, fosfato, y ion hidrógeno. Vale la pena repetir que los procesos biológicos normales dependen de la constancia de este ambiente interno, habiendo la implicación de que las cantidades de estas sustancias debe mantenerse dentro de límites muy estrechos, sin que importen las grandes variaciones en la ingestión y las pérdidas anormales originadas en la enfermedad (hemorragia, diarrea, vómito, etc.). Indudablemente, el número extraordinario de sustancias que regula el pulmón, y la precisión con que normalmente ocurren estos procesos explica el concepto de última fortaleza que los vitalistas del siglo diecinueve tuvieron acerca del riñón; ellos simplemente se resistían a creer que las leyes de la física y la química pudieran explicar completamente la función renal. ¿Mediante qué mecanismos se aumenta rápidamente el flujo de la orina cuando una persona ingiere varios vasos de líquido? ¿En qué forma ocurre que el paciente de ingestión extremadamente baja de sal lo mismo que el de ingestión alta, excreten ambos en la orina exactamente las cantidades de sal requeridas para mantener el equilibrio del sodio? ¿Cuáles son los mecanismos que disminuyen la excreción urinaria de calcio en los niños privados de leche?

Este papel regulador es de manera obvia completamente diferente de la concepción popular que considera los riñones como unidades encargadas del aseo, que liberan el cuerpo de los diversos desechos y "venenos". Es cierto que varias de las reacciones químicas complejas que ocurren dentro de las células originan en última instancia productos finales denominados colectivamente productos de desecho (ante todo porque no desempeñan en el hombre función biológica conocida alguna); por ejemplo, el catobolismo de las proteínas produce aproximadamente 30 g de urea por día. Otras sustancias de desecho producidas en cantidades relativamente grandes son el ácido úrico (de los ácidos nucleicos), la creatinina (de la creatina muscular), y los productos finales de la degradación de la hemoglobina. Existen muchos otros, cuya totalidad no se ha identificado completamente. La mayoría de estas sustancias son eliminadas del cuerpo con la misma rapidez con que se producen, ante todo por medio de los riñones. Muchos de estos productos de desecho son inofensivos, aunque la acumulación de algunos de ellos dentro del cuerpo durante los períodos de mal funcionamiento renal explica algunas de las funciones desordenadas del cuerpo que causan eventualmente la muerte a la persona aquejada de grave enfermedad renal. Sin embargo, la mayoría de los problemas que ocurren en la enfermedad renal se deben simplemente al desordenado metabolismo del agua y los electrolitos.

Los riñones tienen otra función excretoria que en la actualidad va adquiriendo cada vez mayor importancia, a saber, la de la eliminación de sustancias químicas extrañas (fármacos, plaguicidas, aditivos alimenticios, etc.). Una función renal final es la de actuar en calidad de glándulas endocrinas que secretan por lo menos dos hormonas: la eritropoyetina (Capítulo 10) y la angiotensina (que se explicará más adelante en este capítulo).

SECCION A
PRINCIPIOS BASICOS DE LA FISIOLOGIA RENAL

Escructura del riñón y sistema urinario

Los riñones son órganos apareados que se encuentran en la pared abdominal posterior, uno a cada lado de la columna vertebral (Figura 11-1). En el hombre, cada riñón está compuesto aproximadamente de 1 millón de unidades diminutas, todas ellas similares en estructura y función. En la Figura 11-2 se observa una de tales unidades, por nombre *nefrón*. Este consta de un *componente vascular* (*el glomérulo*) y un *componente tubular*. Los mecanismos mediante los cuales realizan los riñones sus funciones dependen de la relación entre estos dos componentes.

El túbulo se compone, en toda su extensión, de un estrato simple de células epiteliales que difieren de una parte a otra, en estructura y función. Se origina como un saco ciego, conocido como *cápsula de Bowman*, que está tapizado de células epiteliales. A un lado, la cápsula de Bowman está íntimamente asociada con el glomérulo; al otro, se abre hacia la primera parte del túbulo, que se halla notablemente enrollado y se denomina *túbulo convoluto proximal*. La parte siguiente del túbulo es un asa aguda en forma de horquilla, denominada *asa de Henle*. Una vez más se enrolla el túbulo (*túbulo convoluto distal*) y termina finalmente en línea recta bajo la denominación de *ducto colector*. Desde el glomérulo hasta el principio del ducto colector, cada uno del millón de túbulos se halla completamente separado de sus vecinos, pero allí se juntan los diminutos colectores procedentes de los diversos túbulos, en ductos que, a su vez, forman otros aún mayores, que los cuales finalmente drenan al interior de una gran cavidad central, la *pelvis renal*, en la base de cada riñón (Figura 11-1). La pelvis renal se continúa con el *uréter*, el cual evacúa hacia la *vejiga urinaria*, donde se almacena temporalmente la orina, y de la cual se la elimina en forma intermintente. La orina no se altera después de salir de los ductos colectores. De la pelvis renal en adelante, el resto del sistema urinario sirve simplemente de tubería.

Volviendo al otro componente del nefrón: ¿cuál es el origen y naturaleza del glomérulo? La sangre entra al riñón a través de la arteria renal, la cual se divide luego en ramas cada vez más pequeñas. Cada una de éstas despide, en ángulos rectos con relación a sí misma, una serie de arteriolas [arteriolas aferentes (Figura 11-3)], cada una de las cuales conduce a un haz compacto de capilares. Dicho haz es el glomérulo, que avanza hacia el interior de la cápsula de Bowman y queda completamente cubierto por el tapizado epitelial de la misma. La importancia funcional de tal disposición anatómica consiste en que la sangre del gomérulo se halla separada del espacio que hay dentro de la cápsula de Bowman, tan sólo por un estrato delgado de tejido compuesto (*1*) del tapizado capilar unicelular, (2) de un estrato de mem-

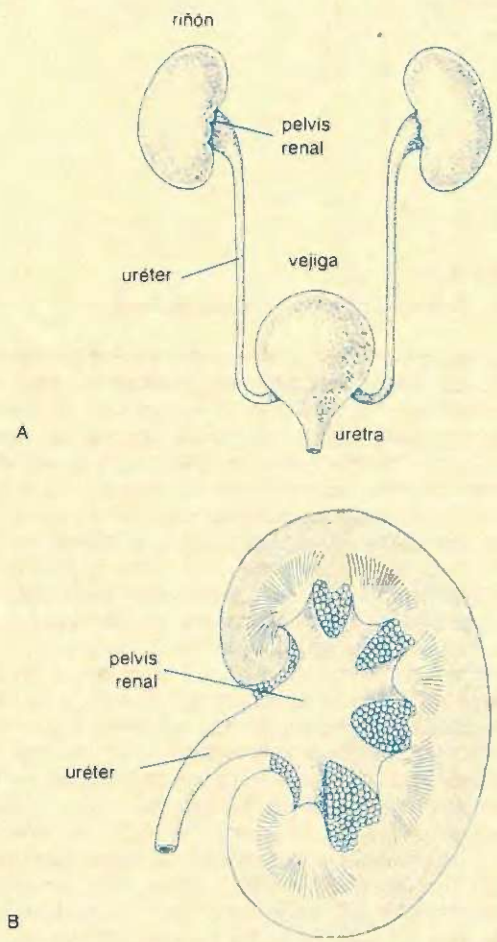


FIGURA 11-1
A Sistema Urinario. La orina formada por el riñón, se recoge en la pelvis renal y fluye luego a lo largo del uréter, hacia la vejiga, de donde es eliminada a través de la uretra. *B* Corte de un riñón humano. Al riñón se le ha quitado la mitad. Obsérvense las estructuras que presentan diferencias regionales. La porción extrema, que posee una apariencia granular, contiene todos los glomérulos. Los conductos colectores constituyen gran parte del riñón interno, dándole un aspecto estriado a la estructura piramidal que drena en la pelvis renal.

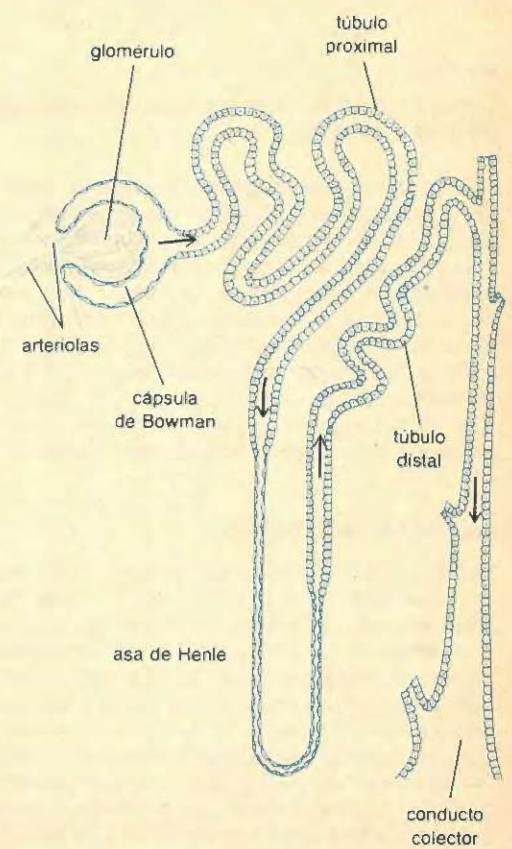


FIGURA 11-2
Estructura básica de un nefrón. (*Adaptado de Pitts.*)

brana basal, y (*3*) del tapizado unicelular de la cápsula de Bowman. Esta barrera delgada le permite a la *filtración* del líquido pasar de los capilares al interior de la cápsula de Bowman.

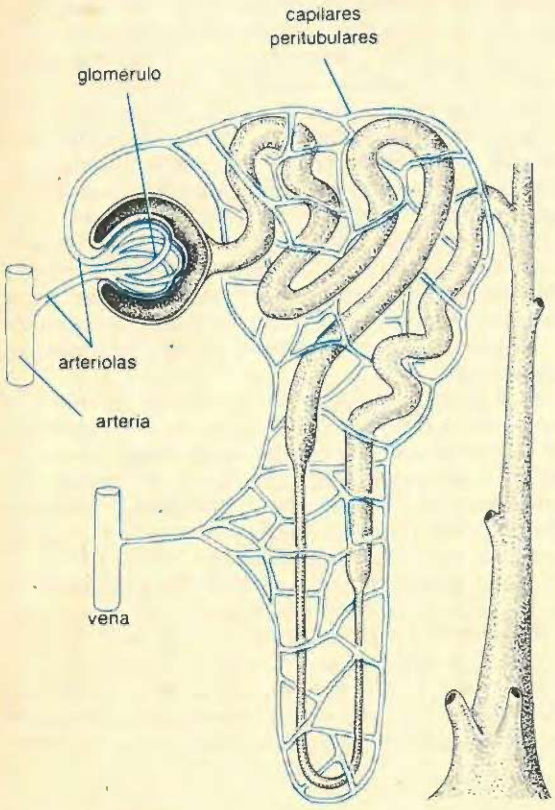


FIGURA 11-3
Relaciones entre los elementos vasculares y tubulares del nefrón. (*Adaptado de Smith.*)

Virtualmente en todos los órganos se combinan de nuevo los capilares para formar las iniciaciones del sistema venoso. Los capilares glomerulares por el contrario se combinan nuevamente para formar otro conjunto de arteriolas, las *arteriolas eferentes*. En esta forma, la sangre sale del glomérulo a través de una arteriola que pronto se subdivide en un segundo conjunto de capilares (Figura 11-3). Dichos *capilares peritubulares* se distribuyen profusamente a todas las partes restantes del túbulo, con las cuales están íntimamente asociadas. Vuelven a unirse para formar los canales venosos a través de los cuales la sangre sale finalmente del riñón.

Procesos renales básicos

La formación de la orina empieza por la filtración del plasma esencialmente libre de proteínas, a través de los capilares glomerulares, hacia el interior de la cápsula de Bowman. La orina final que entra a la pelvis renal difiere completamente del *filtrado glomerular* porque al fluir el líquido filtrado de la cápsula de Bowman a través de las partes restantes del túbulo, se altera su composición. Este cambio ocurre mediante dos procesos generales, la *reabsorción tubular* y la *secreción tubular*. El túbulo se halla, en todos sus puntos, íntimamente asociado con los capilares peritubulares, relación que permite la transferencia de los materiales entre el plasma peritubular y el interior del túbulo (*lumen tubular*). Cuando la dirección del la transferencia va del lumen tubular al plasma capilar peritubular, el proceso se denomina reabsorción tubular. El movimiento en dirección opuesta, esto es, del plasma peritubular al lumen tubular, se denomina secreción tubular. (No debe confundirse este término con *excreción;* decir que una sustancia ha sido excretada es afirmar solamente que ella aparece en la orina final.) La Figura 11-4 ilustra estas relaciones.

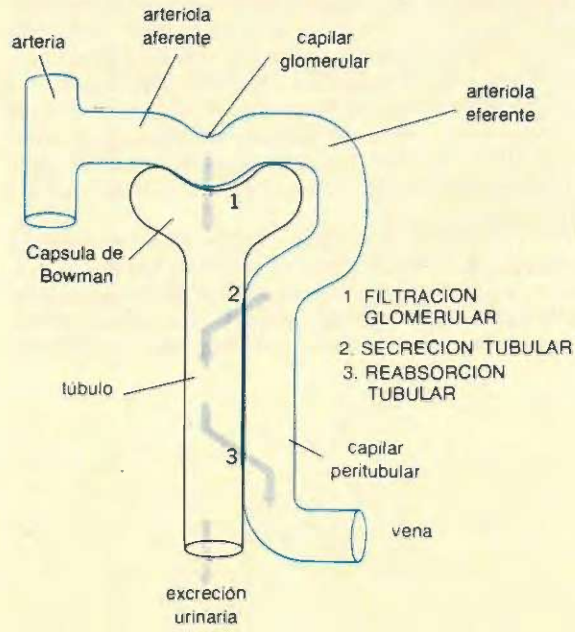


FIGURA 11-4
Los tres elementos básicos de la función renal.

Las relaciones más comunes entre estos procesos renales básicos –filtración glomerular, reabsorción tubular, y secreción tubular – aparecen en la Figura 11-5. El plasma que contiene las sustancias X, Y, y Z entra a los capilares glomerulares. Cierta cantidad de plasma desprovisto de proteínas que contienen estas sustancias se filtra al interior de la cápsula de Bowman, entra al túbulo proximal, y empieza su flujo a través del resto del túbulo. El resto del plasma, que contiene también X, Y, y Z, abandona los capilares glomerulares a través de la arteriola eferente, y entra a los capilares peritubulares. Las células que componen el epitelio tubular pueden transportar en forma activa X (no Y ni Z), del plasma peritubular al interior del lumen tubular, pero no en dirección opuesta. Mediante esta combinación de la filtración y la secreción tubular, todo el plasma que inicialmente entró a la arteria renal se libera de la sustancia X, la cual sale del cuerpo en la orina, reduciendo así la cantidad de X que permanece en el cuerpo. Si el túbulo fuera incapaz de reabsorción, la Y y Z inicialmente filtradas en el glomérulo saldrían también del cuerpo en la orina, pero el túbulo puede transportar las sustancias Y y Z, del lumen tubular nuevamente al interior del plasma peritubular. La cantidad de reabsorción de Y es pequeña, de tal manera que la mayor parte del material filtrado sale en realidad del cuerpo, pero respecto de Z el mecanismo de reabsorción es tan poderoso que virtualmente la totalidad del material filtrado es transportada de nuevo al plasma, el cual fluye a través de la vena renal nuevamente a la vena cava. Del cuerpo no se pierde por consiguiente ninguna cantidad de Z. Los procesos de filtración y reabsorción se han contrarrestado por lo tanto mutuamente, y el resultado neto equivale a que Z no hubiera entrado en absoluto al riñón.

El riñón trabaja solamente sobre el plasma (los eritrocitos suministran oxígeno al riñón pero no desempeñan ninguna

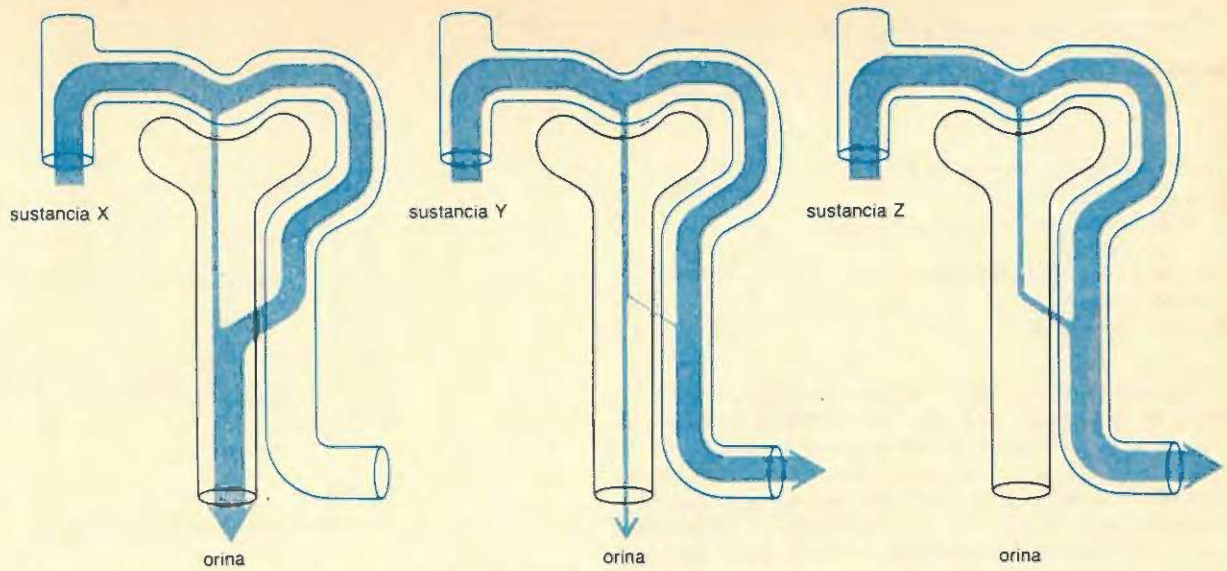


FIGURA 11-5
Manipulación renal de tres sustancias *X*, *Y* y *Z*. La sustancia *X* es filtrada y secretada pero no reabsorbida. Y es filtrada y una parte es luego reabsorbida. *Z* es filtrada y completamente reabsorbida.

otra función en la formación de la orina). Cada sustancia del plasma es manipulada por el nefrón de una manera característica, esto es, mediante una combinación particular de filtración, reabsorción, y secreción. El punto crítico consiste en que *las tasas de avance de los procesos pertinentes para muchas de estas sustancias están sujetas al control fisiológico.* ¿Cuál es el efecto, por ejemplo, si se incrementa la tasa de filtración de Y o se reduce la tasa de su reabsorción? Cualquiera de los dos cambios significa que el cuerpo pierde en la orina una mayor cantidad de Y. Desencadenando tales cambios en la filtración o reabsorción cuandoquiera la concentración plasmática de Y se eleve por encima de lo normal, los mecanismos homeostáticos regulan la sustancia Y del plasma.

Filtración glomerular

Como se explicó en el Capítulo 9, los capilares del cuerpo son libremente permeables al agua y a los solutos de dimensión molecular pequeña (los cristaloides). Son relativamente impermeables a las grandes moléculas (los coloides), las más importantes de las cuales son las proteínas del plasma. El glomérulo se comporta por lo tanto cualitativamente como cualquier otro capilar. Esto puede parecer sorprendente dado que la barrera glomerular difiere, en cuanto a estructura, de la mayoría de los demás capilares, por estar compuesta de tres estratos: endotelio capilar, membrana basal, y epitelio de la cápsula de Bowman. La presencia de este último estrato puede muy bien explicar ciertas diferencias cuantitativas entre el glomérulo y otros capilares, pero no altera el proceso básico de la filtración que ocurre del lumen capilar al interior de la cápsula de Bowman.

Prueba de la filtración glomerular La prueba de que la filtración glomerular ocurre y constituye el proceso inicial en la formación de la orina depende de tres criterios: (*1*) el líquido que hay dentro de la cápsula de Bowman debe carecer de proteínas; (2) este líquido debe contener todos los cristaloides (sustancias de peso molecular bajo) virtualmente en las mismas concentraciones del plasma; y (3) la presión hidrostática sanguínea de los capilares glomerulares debe ser de intensidad suficiente para explicar el gran volumen del filtrado normalmente producido.

Los dos primeros criterios fueron probados mediante el método teóricamente simple pero técnicamente complicado de la micropuntura. Los nefrones de los anfibios son relativamente grandes, y pueden verse dado que no se hallan empacados conjuntamente en un órgano encerrado como son los riñones humanos. Se insertaron en la cápsula de Bowman tubos diminutos de punta aguda (micropipetas), y se extrajeron cantidades muy reducidas de líquido (aproximadamente 1/100 de gota de tamaño promedio) y se las sometió luego a análisis. Se demostró que el líquido de la cápsula de Bowman no contenía virtualmente proteína alguna, y que todos los cristaloides medidos (glucosa, ion hidrógeno, cloruro, potasio, fosfato, urea, creatinina, y ácido úrico) se hallaban presentes en concentraciones iguales a las que se encuentran en el plasma. La micropuntura se ha utilizado también para extraer líquido de casi todas las partes del túbulo. Su aplicación a los mamíferos como también a los anfibios ha suministrado la mayoría de los hechos fundamentales de la fisiología renal.

El tercer criterio de filtración glomerular puede satisfacerse considerando el equilibrio de las fuerzas comprometidas (Tabla 11-2). La presión sanguínea media es, en las grandes arterias del cuerpo, aproximadamente de 100 mm Hg, pero tal no es la presión hidrostática de la sangre dentro de los capilares glomerulares, dado que la presión se disipa al pasar la sangre a través de las arteriolas que conectan las ramificaciones arteriales renales con los glomérulos. La presión capilar glomerular es generalmente de unos 50 mm Hg. Esto es, aproximadamente la mitad de la presión arterial media, y es considerablemente superior a la de otros capilares del cuerpo porque las arteriolas aferentes que van a los glomérulos son más amplias que la mayoría de las arteriolas, y ofrecen, por lo tanto, menos resistencia al flujo. La presión hidrostática capilar que favorece la filtración no carece completamente de oposición. Dentro de la cápsula de Bowman hay naturalmente líquido, el cual origina una presión hidrostá-

TABLA 11-2
Fuerzas comprometidas en la filtración glomerular

Fuerzas	Milímetros de mercurio
Que favorecen la filtración	
Presión capilar de la sangre glomerular	50
Que se oponen a la filtración	
Presión del líquido, en la cápsula de Bowman	10
Gradiente osmótico	30
(diferencia en la concentración de agua, debida a la proteína)	
Presión neta de filtración	10

tica capsular de 10 mm Hg que impide una ulterior filtración al interior de la cápsula. Una segunda fuerza de oposición resulta de la presencia de proteínas en el plasma, y de su ausencia en la cápsula de Bowman. Como en otros capilares, tal distribución desigual de las proteínas hace que la concentración del agua del plasma sea inferior a la del líquido de la cápsula de Bowman. Nuevamente, como en otros capilares, la diferencia de concentración del agua se debe, en su totalidad, a las proteínas del plasma, dado que todos los cristaloides tienen concentraciones virtualmente idénticas en el plasma y en la cápsula de Bowman. La diferencia de concentración del agua induce un flujo osmótico del líquido (agua más todos los cristaloides), de la cápsula de Bowman al interior del capilar, flujo que se opone a la filtración. Su magnitud es equivalente al flujo masivo producido por una diferencia de presión hidrostática de 30 mm Hg.

Según puede verse por la Tabla 11-3, la presión neta de la filtración es aproximadamente de 10 mm Hg. Como puede demostrarse sobre bases teóricas, esto resulta adecuado para explicar las tasas observadas de filtración glomerular. Esta presión inicia la formación de la orina al forzar el filtrado del plasma esencialmente libre de proteínas a pasar a través de los poros glomerulares al interior de la cápsula de Bowman y descender de ahí por el túbulo al interior de la pelvis renal. Debe ser evidente por tal descripción que las membranas glomerulares sirven tan sólo de barrera de filtración y no desempeñan papel activo alguno, esto es, que requiera energía. La energía que produce filtración glomerular es la energía transmitida a la sangre (como presión hidrostática) cuando se contrae el corazón.

Antes de dejar este tema, debemos indicar la razón por la cual utilizamos el término "esencialmente libre de proteínas", al describir el filtrado glomerular. En realidad, en el filtrado hay una cantidad muy reducida de proteínas, dado que las membranas glomerulares no constituyen tamices perfectos para las proteínas. Normalmente se filtra menos del 1 por ciento de la albúmina sérica y virtualmente cero globulina; sea cual fuere la cantidad normal de proteínas que se filtre son reabsorbidas completamente de tal manera que en la orina total no aparece proteína alguna. Sin embargo, en los riñones enfermos, las membranas glomerulares pueden llegar a ser mucho

TABLA 11-3
Valores promedio para varios elementos manipulados por filtración y reabsorción

Sustancias	Cantidad filtrada por día	Cantidad excretada por día	Porcentaje reabsorbido
Agua, litros	180	1,8	99,0
Sodio, g	630	3,2	99,5
Glucosa, g	180	0	100
Urea, g	54	30	56

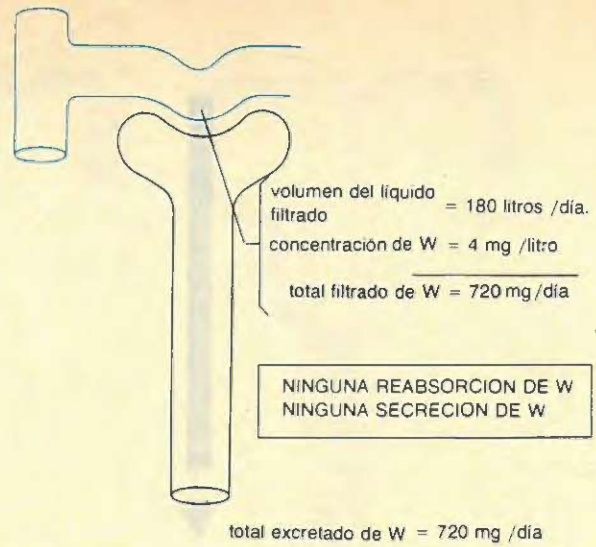


FIGURA 11-6
Medición de la filtración glomerular. La sustancia W es filtrada, pero no es ni reabsorbida ni secretada.

más permeables a las proteínas en tal forma que se filtran grandes cantidades, y en la orina aparecen algunas de tales proteínas.

Tasa de la filtración glomerular En el hombre, el volumen promedio de líquido filtrado del plasma al interior de la cápsula de Bowman es de 180 litros/día (aproximadamente 45 galones). Las implicaciones de este hecho notable son extremadamente importantes. Cuando recordamos que el volumen total promedio del plasma es en el hombre aproximadamente de 3 litros, se sigue que el volumen total de plasma es filtrado por los riñones unas 60 veces al día. Esta capacidad de procesar volúmenes tan grandes de plasma es, en parte, la que capacita a los riñones para excretar cantidades enormes de productos de desecho y regular los elementos del ambiente interno en forma tan precisa. La segunda implicación se relaciona con la magnitud del proceso de reabsorción. La persona promedio excreta entre 1 y 2 litros de orina por día. Dado que se filtran 180 litros de líquido, aproximadamente el 99 por ciento del agua filtrada debe ser reabsorbida hacia el interior de los capilares peritubulares, saliendo del cuerpo el 1 por ciento restante en forma de orina.

¿Cómo se mide la tasa de filtración glomerular? Para responder a esta pregunta utilizamos otra sustancia imaginaria, W (Figura 11-6). En un período de 24 horas (o cualquiera otro que sea conveniente), se recoge la orina del sujeto. Se mide en este volumen de orina la cantidad de W y se encuentra que es de 720 mg. ¿Cómo entró tal cantidad de W a la orina? Por otros experimentos se ha logrado determinar que W se filtra en el glomérulo sin ser secretada. Por lo tanto, W puede entrar a la orina tan sólo por filtración. Más todavía, se determinó anteriormente que W no es reabsorbida en absoluto por los túbulos. Así pues, la totalidad de W filtrada aparece en la orina final. Por lo tanto, a fin de excretar 720 mg de W en 24 horas, el sujeto debe haber filtrado 720 mg de W en el mismo período de 24 horas. Se plantea entonces la pregunta: ¿cuánto filtrado glomerular contiene 720 mg de W? Dado que W es una molécula de dimensiones pequeñas, debe tener la misma concentración en el filtrado glomerular que en el plasma. Se obtienen varias muestras de la sangre de la persona en el mismo período de 24 horas, y se encuentra que su

concentración plasmática de W es de 4 mg/litro de plasma. Dado que 1 litro de plasma contiene 4 mg de W, entonces 720/4 ó 180 litros contienen 720 mg de W. En otros términos, para explicar la aparición de 720 mg de W en la orina final, deben haberse filtrado durante el período de 24 horas 180 litros de plasma que contienen una concentración de W de 4 mg/litro. Este ejemplo aparece ilustrado en la Figura 11-6. La validez de este análisis depende del hecho de ser libremente filtrable la W en el glomérulo y no ser reabsorbida ni secretada por los túbulos. Un polisacárido denominado *inulina* (no insulina) se acomoda perfectamente a esta descripción y se lo utiliza exactamente para tales determinaciones en el hombre y en los animales experimentales.

Este tipo de experimento, denominado *técnica de depuración*, ha resultado ser de valor incalculable en la consecución de información acerca de la reabsorción tubular y de la secreción. Por ejemplo, supóngase que nos interesa saber si ocurre la reabsorción tubular del fosfato. Utilizando inulina, determinaríamos la tasa de filtración glomerular (TFG). (Esto debe repetirse para cada experimento porque la TFG no es fija y, antes bien, varía significativamente.) En este determinado experimento se encuentra que la TFG es de 165 litros /día. La concentración plasmática del fosfato es de 1 mmol /litro. Dado que el fosfato es completamente filtrable en el glomérulo, se filtran 165 litros /día × 1 mmol /litro = 165 mmoles /día. Finalmente, la cantidad de fosfato que se encuentra en la orina durante este mismo período de 24 horas resulta ser de 40 mmoles. Por lo tanto, 165 − 40 mmoles = 125 mmoles de fosfato deben haber sido reabsorbidos por los túbulos en 24 horas. La generalización que resulta de este ejemplo consiste en que cuandoquiera que la cantidad de una sustancia excretada en la orina es *inferior* a la cantidad filtrada durante el mismo período de tiempo, debe haber ocurrido reabsorción tubular. Y a la inversa, si la cantidad excretada en la orina es *mayor* que la cantidad filtrada durante el mismo período de tiempo, debe haberse presentado secreción tubular.

Para completar esta explicación de la filtración glomerular debemos considerar la magnitud del *flujo sanguíneo renal total*. Hemos visto que ninguno de los glóbulos rojos y tan sólo una parte del plasma que entra a los capilares glomerulares se filtra a la cápsula de Bowman, mientras el resto pasa por las arteriolas eferentes al interior de los capilares peritubulares. Normalmente, el filtrado glomerural constituye más o menos una quinta parte del plasma total que entra al riñón. En esta forma, el flujo plasmático renal total es igual a 5 × 180 = 900 litros/día o 0,610 litros/min. Dado que el plasma constituye aproximadamente el 55 por ciento del total de la sangre, el flujo sanguíneo renal total, esto es, los eritrocitos más el plasma, debe ser aproximadamente de 1,1 litros/min. Por lo tanto, los riñones reciben de una quinta a una cuarta parte del débito cardíaco total (5 litros/min), aunque su peso combinado es inferior al 1 por ciento del peso total del cuerpo. Estas relaciones aparecen ilustradas en la Figura 11-7.

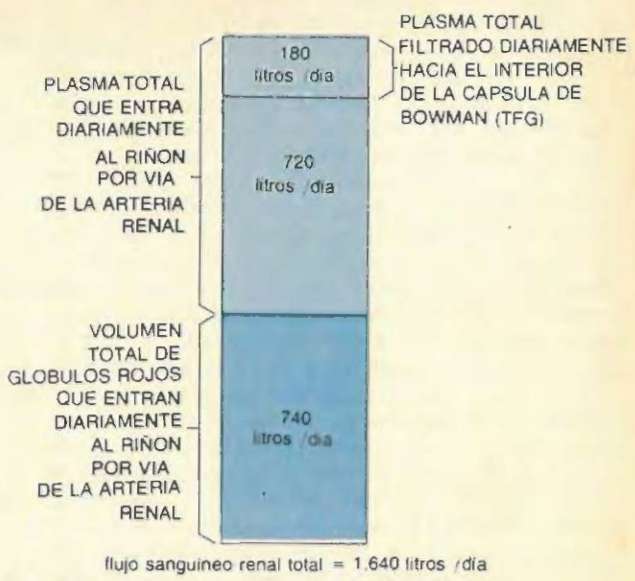


FIGURA 11-7
Magnitud de la tasa de filtración glomerular, flujo plasmático renal total, y flujo sanguíneo renal total. Sólo el 20% del plasma que entra a los riñones se filtra por el glomérulo hacia la cápsula de Bowman. El 80% restante fluye a través del glomérulo hacia el interior de la arteriola eferente, y de ahí hacia los capilares peritubulares.

Reabsorción tubular

Muchos componentes plasmáticos filtrables se hallan completamente ausentes de la orina o se encuentran en ella, en cantidades inferiores a las filtradas originalmente en el glomérulo. Este solo hecho es suficiente para probar que estas sustancias sufren reabsorción tubular. Una idea de la magnitud e importancia de estos mecanismos de reabsorción puede lograrse mediante la Tabla 11-3, la cual resume los datos relacionados con unos cuantos componentes plasmáticos, todos los cuales son manipulados por filtración y reabsorción.

Estos son valores típicos para una persona normal de dieta promedio. De esta tabla deben sacarse por lo menos tres conclusiones importantes: (*1*) las cantidades del material que entra al nefrón en el filtrado glomerular son enormes, generalmente superiores a sus depósitos corporales totales; por ejemplo, si cesara la reabsorción del agua pero continuara la filtración, el agua total del plasma saldría en la orina en un plazo de 30 min. (2) Las cantidades de los productos de desecho, tales como la urea, que se excretan en la orina son generalmente partes considerables de las cantidades filtradas; así pues, en los mamíferos, el apareamiento de una gran tasa de filtración glomerular con una capacidad limitada de reabsorción de la urea permite la excreción rápida de las grandes cantidades de esta sustancia, producidas constantemente como resultado de la degradación de las proteínas. (*3*) En contraste con la urea y otros productos de desecho, las cantidades de la mayoría de los componentes plasmáticos útiles, por ejemplo, el agua, los eritrocitos, y la glucosa, que se excretan en la orina, representan fracciones realmente menores de las cantidades filtradas. Por tal razón se oye a menudo la generalización de que el riñón realiza su función reguladora reabsorbiendo *completamente* todos estos materiales biológicamente importantes e impidiendo, por ende, su pérdida por parte del cuerpo. Esta es una verdad "a medias" que crea confusión y cuya evaluación brinda una oportunidad excelente de repasar los rasgos esenciales de la función renal y de los procesos reguladores, en general.

Empecemos por señalar la parte cierta de la generalización. Algunas sustancias, especialmente la glucosa, no se excretan normalmente en la orina porque las cantidades filtradas son reabsorbidas totalmente por los túbulos. Pero, ¿les permite tal sistema a los riñones *regular* la concentración plasmática de la glucosa, esto es, fijarle algún grado específico de concentración? El ejemplo siguiente indicará la razón de que la respuesta sea *no*. Supóngase que la concentración de glucosa plasmática es de 100 MG/100 ml de plasma. Dado que la reabsorción de este carbohidrato es completa, no se pierde en la orina cantidad alguna de glucosa, y la concentración plasmática permanece en 100 mg/100 ml. Si, en lugar de

100 mg/100 ml, fijamos nuestra hipotética concentración de glucosa plasmática en 60 mg/100 ml, el análisis no cambia; no se pierde glucosa alguna en la orina, y la glucosa plasmática permanece en 60 mg/100 ml. Evidentemente el riñón tan sólo mantiene la concentración de glucosa plasmática que resulte existir, y no se encuentra comprometido en los mecanismos reguladores mediante los cuales se realizó la "fijación" original de la glucosa plasmática. No es el riñón sino primordialmente el hígado y el sistema endocrino los que fijan y regulan la concentración de glucosa plasmática. A efectos de comparación, considérese lo que ocurre cuando una persona bebe cierta cantidad de agua: en el lapso de una a dos horas se ha excretado el exceso, en la orina, principalmente, como veremos, a consecuencia de la disminución de reabsorción tubular renal del agua. Es este ejemplo, el riñón es el órgano efector de un reflejo que mantiene la concentración plasmática del agua dentro de límites muy estrechos. El punto crítico consiste en que para muchos componentes plasmáticos, particularmente los iones inorgánicos y el agua, el riñón no reabsorbe siempre completamente la totalidad de las cantidades filtradas. Las tasas de reabsorción de estas sustancias (y por lo tanto las tasas de su excreción) están constantemente sujetas a control fisiológico. La capacidad de *alterar* la excreción de agua, sodio, potasio, ion hidrógeno, calcio, fosfato, y muchas otras sustancias constituye realmente la esencia de la capacidad del riñón para regular el ambiente interno.

Tipos de reabsorción En el plasma se encuentra una variedad desconcertante de iones y moléculas. Con excepción de las proteínas (y unos cuantos iones íntimamente ligados a éstas), tales materiales se encuentran todos presentes en el filtrado glomerular, y la mayoría de ellos son reabsorbidos, en medidas diferentes. Es esencial darse cuenta de que la reabsorción tubular es un proceso que difiere cualitativamente de la filtración glomerular. Esta última ocurre por flujo masivo, en el cual el agua y todos los cristaloides libres disueltos se desplazan conjuntamente. Por el contrario, la reabsorción tubular de las diversas sustancias se realiza mediante mecanismos de transporte tubular más o menos discretos, y por difusión, aunque en muchos casos un solo sistema de reabsorción transporta varios componentes distintos si son similares en estructura. Por ejemplo, muchos de los carbohidratos simples son reabsorbidos por el mismo sistema. Como se explicó en el Capítulo 2, los procesos de transporte pueden clasificarse ampliamente en *activos* y *pasivos*, y en el riñón hay muchos ejemplos de cada uno de ellos. El proceso es pasivo si no hay ninguna energía celular directa y específicamente comprometida en el transporte de la sustancia, esto es, si la sustancia se desplaza hacia abajo por difusión simple o facilitada, a consecuencia de un gradiente de concentración eléctrico o químico. La reabsorción activa, por otra parte, puede producir un desplazamiento neto hacia arriba contra el gradiente de concentración o eléctrico, y requiere por lo tanto consumo de energía por parte de las células transportadoras.

El transporte de cualquier sustancia a través del túbulo renal implica una secuencia de pasos. Al explicar en el Capítulo 2 las características básicas de los procesos de transporte, nos ocupamos tan sólo del transporte a través de una sola membrana, esto es, de la parte externa de la célula a su interior, o viceversa. Sin embargo, para cruzar el túbulo renal, una sustancia debe atravesar no sólo una, sino toda una serie de membranas. Por ejemplo, para ser reabsorbido, un ion sodio debe lograr la entrada a la célula tubular cruzando la membrana celular que tapiza el lumen. Debe desplazarse luego a través del citoplasma de la célula y cruzar la membrana celular opuesta para entrar al líquido intersticial. Debe finalmente atravesar las membranas capilares para entrar al plasma. El proceso total se denomina *transporte transepitelial* y ocurre no sólo en el riñón sino también en el tracto gastrointestinal y otros tapizados epiteliales del cuerpo.

En el transporte transepitelial, el proceso general se denomina *activo*, si uno o más de los pasos individuales de la secuencia es activo. Los iones sodio, por ejemplo, se difunden a través de la primera membrana celular tubular y del citoplasma de la célula. Son luego transportados en forma activa fuera de la célula hacia el interior del líquido intersticial; el agua sigue al sodio, y el líquido completo logra la entrada al interior del capilar mediante el proceso de flujo masivo, típico de todos los capilares. De esta manera, tres de los cuatro pasos son pasivos, pero en el paso crucial media un proceso de transporte activo, y se dice por lo tanto que el proceso general de reabsorción del sodio es activo. En este capítulo pasaremos por alto el hecho de encontrarse múltiples membranas entre el lumen del túbulo y el del capilar, y trataremos el epitelio tubular como una sola membrana que separa el líquido tubular y el plasma

Muchos de los sistemas activos de reabsorción del túbulo renal pueden transportar únicamente cantidades limitadas de material por unidad de tiempo, ante todo porque llega a saturarse el transportador de la membrana, responsable del transporte. El ejemplo clásico es el proceso de transporte tubular para la glucosa. Como sabemos, las personas normales no excretan glucosa en la orina porque la reabsorción tubular es completa; pero es posible producir excreción urinaria de glucosa en una persona completamente normal, mediante la simple administración de grandes cantidades de glucosa directamente en una de sus venas. Recuérdese que la cantidad filtrada de cualquier componente plasmático libremente filtrable, tal como la glucosa, es igual a su concentración plasmática multiplicada por la tasa de filtración glomerular. Si suponemos que al aplicarle al sujeto glucosa intravenosa la filtración glomerular permanece constante, la carga de glucosa filtrada será directamente proporcional a su concentración plasmática de glucosa (Figura 11-8). Encontrare-

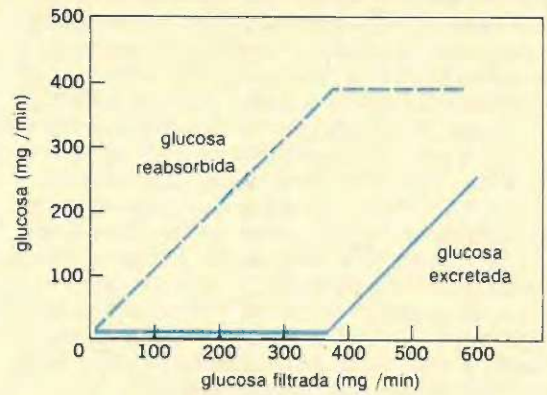


FIGURA 11-8
Saturación del sistema transportador de glucosa. La glucosa se le administra a la persona por vía intravenosa, de tal manera que se incrementa la glucosa plasmática y por ende la glucosa filtrada.

mos que aun después de haberse doblado su concentración plasmática de glucosa, su orina estará libre de glucosa, lo cual indica que no se ha alcanzado todavía su *capacidad tubular máxima* (T_m) de reabsorción de glucosa. Pero al continuar aumentándose la glucosa del plasma y la carga filtrada, aparece finalmente glucosa en la orina. De este punto en adelante, cualquier aumento posterior de glucosa plasmática va acompañado de un incremento directamente proporcional de

glucosa excretada, porque en el caso se ha alcanzado la T_m. Los túbulos reabsorben ahora toda la glucosa de que con capaces, y cualquier cantidad filtrada que exceda a tal cantidad no puede ser reabsorbida, y aparece en la orina. Esto es precisamente lo que le ocurre al paciente que sufre de diabetes. Por causa de cierta deficiencia en la producción pancreática de insulina, la glucosa plasmática del paciente puede alcanzar valores extremadamente altos. La carga filtrada de glucosa llega a ser suficientemente grande para superar la T_m, y la glucosa aparece en la orina. No hay anormalidad ninguna en su mecanismo de transporte tubular para la glucosa; simplemente es incapaz de reabsorber la enorme carga filtrada.

A excepción de nuestro sujeto experimental, al cual se le aplica glucosa intravenosa, la glucosa plasmática nunca llega a ser en las personas normales suficientemente alta como para causar excreción urinaria de glucosa, porque la capacidad de reabsorción de glucosa es mucho mayor de lo que se requiere para las cargas filtradas normales. Sin embargo, respecto de otras cuantas sustancias, por ejemplo, del fosfato, la T_m de reabsorción es muy cercana a la carga filtrada normal. El valor de adaptación inherente a tal relación es fácil de captar mediante el ejemplo siguiente. En una persona normal se obtienen estos datos:

PO_4 ingerido = 20 mmoles/día
TFG = 180 litros/día
Concentración plasmática de PO_4 = 1 mmol/litro
PO_4 filtrado = 1 × 180 = 180 mmoles/día
T_m para PO_4 6 160 mmoles/día
PO_4 excretado = 180 − 160 = 20 mmoles/día

En estas condiciones, la persona normal permanece en perfecto equilibrio de fosfato, dado que está excretando precisamente lo que come, y su concentración plasmática de fosfato permanece por lo tanto constante en 1 mmol/litro. Si al siguiente ingiere una cantidad inusitadamente grande de fosfato y se eleva su fosfato plasmático a 1,1 mmoles/litro, los datos son:

TFG = 180 litros/día
PO_4 filtrado = 1,1 × 180 = 198 mmoles/día
T_m para PO_4 = 160 mmoles/día
PO_4 excretado = 198 − 160 = 38 mmoles/día

El ligerísimo aumento de fosfato plasmático ha originado un gran incremento en el fosfato excretado y ha eliminado el exceso de fosfato ingerido. Mediante este mecanismo, sin dependencia alguna respecto de las hormonas ni de los nervios, el riñón puede ejercer su control sobre la concentración plasmática de fosfato. Veremos que, además de estos sistemas de máxima simplicidad, existen también para la regulación del fosfato y otros electrólitos ciertos sistemas de mayor complejidad que implican componentes nerviosos y hormonales, pero la relación básica entre la carga filtrada y la tasa de reabsorción es para muchos de ellos el principio subyacente.

Exactamente como la glucosa y el fosfato proporcionan ejemplos excelentes de solutos transportados en forma activa, la urea constituye un ejemplo de transporte pasivo. Dado que la urea se filtra en el glomérulo, su concentración en la propia iniciación del túbulo es idéntica a su concentración en el plasma peritubular del capilar. Así pues, al fluir el líquido a lo largo del túbulo, ocurre la reabsorción del agua, incrementando así la concentración de cualquier soluto intratubular que no sea reabsorbido al mismo ritmo del agua, con el resultado de que la concentración intratubular de urea llega a ser mayor que la concentración peritubular del plasma. Según esto, la urea logra difundirse pasivamente por este gradiente de concentración, desde el lumen tubular hasta el capilar peritubular. La reabsorción de la urea es pues un proceso pasivo que depende completamente de la reabsorción del agua, la cual establece el gradiente de difusión. En el hombre, la reabsorción de la urea varía entre el 40 y el 60 por ciento de la urea filtrada, valiendo la cifra menor cuando es baja la reabsorción del agua, y la mayor cuando es alta.

La reabsorción pasiva es también de importancia considerable respecto de muchas sustancias químicas extrañas. El epitelio tubular renal actúa en muchos aspectos como barrera de los lípidos; según esto, las sustancias solubles en los lípidos, como la urea, pueden penetrar a él con relativa facilidad. Recuérdese que, según el Capítulo 1, uno de los principales factores determinantes de las solubilidad en los lípidos es la polaridad de una molécula-mientras menos polar tanto más soluble en los lípidos. Muchos fármacos y contaminantes ambientales son no–polares y, por lo tanto, altamente solubles en los lípidos. Esto dificulta, en gran manera, su excreción del cuerpo en la orina, dado que se filtran en el glomérulo y son luego reabsorbidos, como la urea, al incrementar la reabsorción del agua sus concentraciones intratubulares. Desafortunadamente, el hígado transforma la mayoría de estas sustancias en metabolitos cada vez más polares que, por razón de su reducida solubilidad en los lípidos, son escasamente reabsorbidos por los túbulos y pueden, por lo tanto, ser excretados (la polaridad no influye en la filtración glomerular que es flujo masivo, no difusión).

Secreción tubular

Los procesos secretorios tubulares que transportan sustancias de los capilares peritubulares al lumen tubular, esto es en dirección opuesta a la reabsorción tubular, constituyen una segunda vía de entrada al túbulo, siendo la primera la filtración glomerular. El transporte secretorio, como los procesos de reabsorción tubular, puede ser activo o pasivo. Del gran número de sustancias diferentes transportadas al interior de los túbulos por secreción tubular, tan sólo unas pocas se encuentran normalmente en el cuerpo, siendo las más importantes el ion hidrógeno y el potasio. Veremos que la mayor parte del ion hidrógeno y potasio excretados, entra a los tubulos por secreción más bien que por filtración. Así pues, la regulación renal de estas dos sustancias importantes es realizada primordialmente por mecanismos que controlan las tasa de su secreción tubular. El riñón es así mismo capaz de secretar un gran número de sustancias químicas extrañas, permitiendo así su excreción del cuerpo; la penicilina es un ejemplo.

En el resto de este capítulo veremos la forma en que el riñón actúa en calidad de órgano efector en cierta variedad de procesos homeostáticos, y la forma en que la función renal se coordina con la de otros órganos que, como órganos efectores desempeñan asimismo papeles reguladores importantes. Antes de tratar las variables individuales que son objeto de regulación, completamos nuestra exposición básica explicando los mecanismos mediante los cuales se elimina del cuerpo la orina.

Micción

De los riñones, fluye la orina a la vejiga a través de los uréters (Figura 11-1), impelida por las contracciones peristálticas del músculo liso que forma la pared ureteral y que tiene como otros músculos lisos, ritmicidad inherente. La vejiga es una estructura en forma de bomba, de paredes constituidas por estratos gruesos de músculo liso. Al contraerse, las paredes comprimen hacia la parte interna, aumentando así la presión de la orina que hay en la vejiga. El estrato muscular de la base

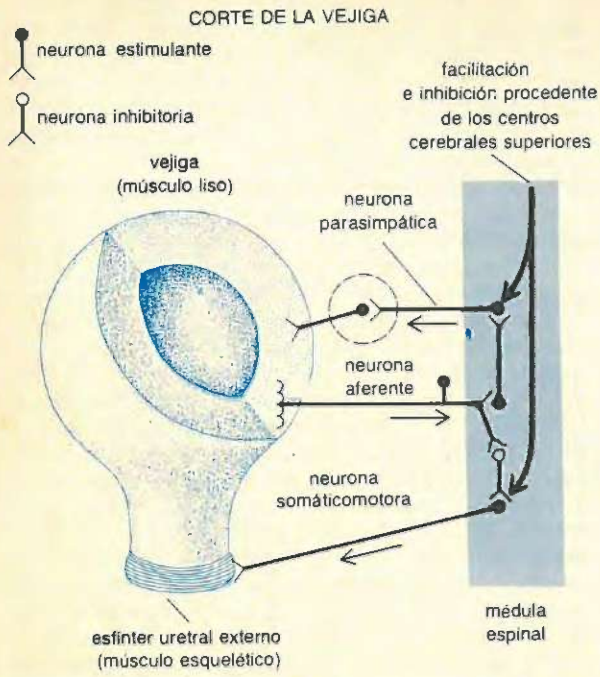


FIGURA 11-9
Estructura básica, e inervación de la vejiga, y del esfínter uretral externo. La estimulación de los mecanorreceptores de las paredes vesicales produce estimulación refleja de los nervios parasimpáticos que van a la vejiga, e inhibición de los nervios motores que van al esfínter externo. El resultado es la contracción de la vejiga y la relación del esfínter. Los impulsos provenientes de los centros nerviosos superiores permiten la iniciación o retardo voluntario de la micción.

de la vejiga constituye la primera parte de la uretra. Aunque a veces se la llama esfínter uretral interno, no se trata de un músculo distinto sino de la última parte de la vejiga; sin embargo, cuando la vejiga se halla relajada, este músculo liso circular está cerrado, y funciona como un esfínter. Al contraerse la vejiga, dicho esfínter se abre al ser halado simplemente por los cambios que ocurren en la forma de la vejiga durante la contracción. En otros términos, no se requiere mecanismo especial alguno para su relajación.

Otro músculo importante en el proceso de la micción (eliminación de la orina de la vejiga) es un estrato circular de músculo esquelético que rodea la uretra en una parte inferior a la base de la vejiga. Al contraerse, este *esfínter uretral externo* puede mantener cerrada la uretra aun en medio de contracciones fuertes de la vejiga.

La micción es básicamente un reflejo espinal local que puede someterse al influjo de los centros cerebrales superiores. El músculo de la vejiga recibe un abundante suministro de nervios parasimpáticos, cuya estimulación causa la contracción de la vejiga (Figura 11-9). El esfínter uretral externo está inervado por nervios motores somáticos como cualquier otro músculo esquelético. La pared de la vejiga contiene muchos receptores de estiramiento cuyos nervios aferentes entran a la medula espinal y hacen eventualmente sinapsis con estas neuronas parasimpáticas y somaticomotoras, estimulando las primeras e inhibiendo las segundas. A través de las vías descendentes, los centros cerebrales superiores facilitan e inhiben en forma sináptica estas vías motoras.

La siguiente secuencia de eventos conduce en el niño, cuyos centros superiores tienen tan sólo una influencia reducida, a la evacuación de la vejiga. Cuando ésta contiene solamente cantidades pequeñas de orina, su presión interna es baja, es poca la estimulación de los receptores de estiramiento de la vejiga, los nervios parasimpáticos se hallan relativamente inactivos, y los nervios somáticos se encuentran descargando a una tasa moderadamente rápida. Al llenarse de orina, la vejiga se dilata, y los receptores de estiramiento son estimulados gradualmente hasta que su salida llega a ser suficiente para contraer la vejiga, mientras simultáneamente relajan el esfínter externo. De esta manera, todo el proceso es completamente análogo a cualquier otro reflejo espinal.

Este proceso describe en forma adecuada la micción del niño, pero es evidente que los adultos tienen la capacidad de demorar la micción o de inducirla voluntariamente. En un adulto, el volumen de orina que se requiere en la vejiga para iniciar el reflejo espinal de contracción de la misma, es aproximadamente de 300 ml. El aplazamiento se lleva a cabo mediante las vías descendentes de la corteza cerebral que inhiben los nervios parasimpáticos de la vejiga, y estimulan los nervios motores que van al esfínter externo, contrarrestando así el estímulo sináptico opuesto, procedente de los receptores de estiramiento de la vejiga. La iniciación voluntaria de la micción es exactamente el caso opuesto: las vías descendentes que proceden de la corteza cerebral estimulan los nervios parasimpáticos de la vejiga, e inhiben los nervios motores que van al esfínter, sumándose así al impulso aferente de los receptores de estiramiento, e iniciando la micción. Es, aprendiendo a controlar estas vías, como un niño logra la capacidad de aplazar la micción.

SECCION B
REGULACION DEL SODIO Y EQUILIBRIO DEL AGUA

La Tabla 11-1 es una típica hoja de equilibrio para el agua; la Tabla 11-4 es lo mismo respecto del sodio. En lo que al agua se refiere, la excreción del sodio a través de la piel y del tracto gastrointestinal es, por lo general, realmente pequeña pero puede incrementarse en forma notable durante el sudor, vómito, o diarrea de proporciones considerables. La hemorragia puede naturalmente originar la pérdida de grandes cantidades tanto de sodio como de agua.

El control de la excreción renal del sodio y del agua constituye los mecanismos más importantes para la regulación del sodio y del agua del cuerpo. Las tasas excretorias de estas sustancias pueden tener una variación considerable; por ejemplo, un gran consumidor de sal puede ingerir de 20 a 25 g de cloruro de sodio por día, mientras un paciente sometido a una dieta de poca sal puede ingerir solamente 50 mg. En tal rango puede el riñón normal alterar fácilmente su excreción de sal. De manera similar, la excreción urinaria de agua puede variar fisiológicamente desde unos 400 ml/día hasta 25 litros /día, según se halle la persona perdida en el desierto o participando en una competencia de bebida.

TABLA 11-4
Rutas normales de la ingestión y pérdida de sodio

	Gramos por día
Ingestión:	
Alimento	10,5
Pérdida:	
Sudor	0,25
Materias fecales	0,25
Orina	10,0
Pérdida total	10,5

Procesos renales básicos para el sodio, el cloruro, y el agua

Ninguna de estas sustancias sufre secreción tubular; cada una es de libre filtración en el glomérulo, y aproximadamente en un 99 por ciento es reabsorbida al pasar por los túbulos (Tabla 11-3). Indudablemente, la mayor parte de toda la producción renal de energía debe utilizarse para realizar esta enorme tarea de reabsorción. Los mecanismos tubulares encargados de la reabsorción de estas sustancias pueden resumirse en tres generalizaciones (Figura 11-10): (*1*) la reabsorción del sodio es un proceso activo, esto es, de transporte intervenido, requiere suministro de energía, y puede ocurrir contra un gradiente electroquímico; (*2*) la reabsorción del cloruro se realiza por difusión pasiva, y depende de la reabsorción activa del sodio[1]; (*3*) la reabsorción del agua se realiza también por difusión pasiva (osmosis) y depende asimismo de la reabsorción activa del sodio.

De esta manera, la reabsorción tubular activa del sodio es la fuerza primordial, la cual origina la reabsorción del cloruro y asimismo del agua. La Figura 11-10 explica tal relación. Dado que las concentraciones de todos los cristaloides son virtualmente idénticas en el plasma y en el líquido capsular de Bowman, en la propia iniciación del túbulo proximal no existen gradientes de concentración transtubular significativos para el sodio, cloruro, y el agua. Al descender el flujo del líquido por el túbulo, el sodio es reabsorbido activamente hacia el interior de los capilares peritubulares. Dado que el sodio es un ion de carga positiva, su movimiento atrae un ion cloruro de carga negativa. En otros términos, el ion sodio arrastra consigo el ion cloruro a consecuencia de su carga eléctrica, obviando así la necesidad de un sistema diferente de transporte activo para el cloruro[2]. (El resto de esta explicación incluye, por lo tanto, implícitamente el cloruro cuando se menciona la reabsorción del sodio.) Finalmente, ¿qué le sucede a la concentración del agua del líquido tubular a consecuencia de la reabsorción del sodio? Evidentemente esta remoción del soluto reduce la osmolaridad, esto es, eleva la concentración del agua, por debajo de la del plasma. Se crea pues un gradiente de concentración de agua entre el lumen tubular y el plasma peritubular, lo cual constituye una fuerza impulsadora para la reabsorción del agua por medio de la osmosis. Si es muy alta la permeabilidad del epitelio tubular al agua, las moléculas de ésta son reabsorbidas pasivamente casi con la rapidez con que son transportados en forma activa los iones sodio, de tal manera que el líquido tubular se diluye apenas ligeramente más que el plasma. En esta forma, casi la totalidad del sodio y agua filtrados podrían ser reabsorbidos teóricamente, y la orina final tendría todavía más o menos la misma osmolaridad del plasma. Sin embargo, esta reabsorción del agua puede ocurrir tan sólo si el epitelio tubular es altamente permeable al agua. Sin que importe la magnitud del gradiente de la concentración del agua, ésta no puede desplazarse si el epitelio es impermeable respecto de ella. En realidad, la permeabilidad de las últimas partes de los túbulos (los túbulos distales y los ductos colectores) al agua está sometida a control fisiológico.

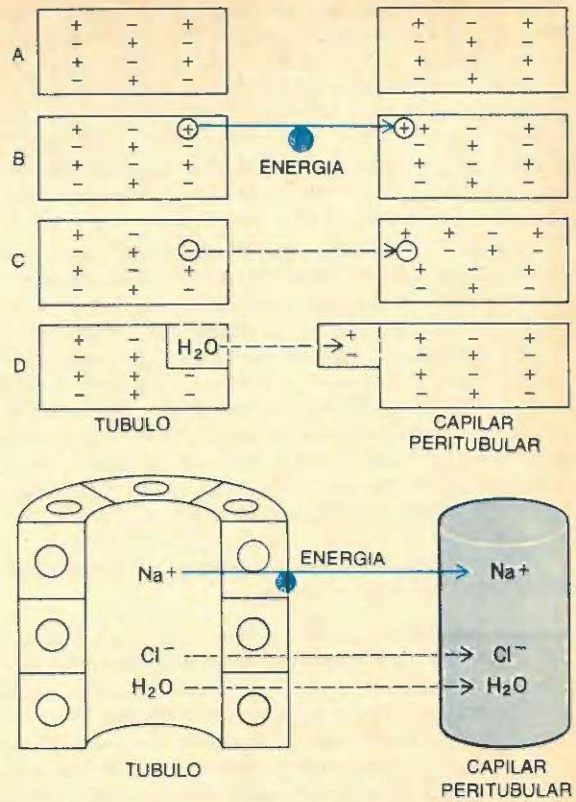


FIGURA 11-10
Representación diagramática de la reabsorción de sodio, cloruro y agua. El proceso primario y esencial es la reabsorción activa de Na^+ (+ en B); la separación de cargas resultante de este movimiento de Na^+ origina la reabsorción pasiva de Cl^- (en C); esta reabsorción del soluto origina el aumento de concentración del líquido tubular remanente; induciendo así la reabsorción pasiva de agua por osmosis (que se observa en D).

El principal factor determinante de esta permeabilidad es una hormona conocida como *vasopresina* u *hormona antidiurética* (ADH), siendo preferible el segundo nombre porque describe el efecto de la acción hormonal, o sea, la antidiuresis, esto es, oposición a un gran volumen de orina. En ausencia de la ADH (Figura 11-11), la permeabilidad del túbulo distal y del

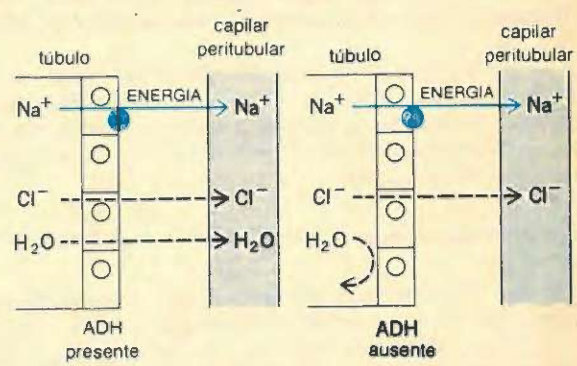


FIGURA 11-11
Efecto de la ADH en la reabsorción de agua. La ADH hace que el túbulo se haga altamente permeable al agua de tal manera que el desplazamiento del agua pueda acompañar a la reabsorción de sodio y cloruro. Sin ADH, el túbulo se hace considerablemente impermeable al agua, y se impide la reabsorción de ésta. Obsérvese que la ADH no altera la reabsorción de sodio o iones cloruro.

[1] La respuesta tubular a la ADH es total o nula, como potencial de accción, pero presenta incrementos graduales al elevarse la concentración de la ADH, permitiendo así ajustes delicados de la permeabilidad al agua, y de la excreción.

[2] Por necesidad, se ha simplificado en gran manera esta descripción. La naturaleza del apareamiento eléctrico entre los movimientos del sodio y del cloruro es realmente compleja, y objeto todavía de controversia.

ducto colector al agua es muy baja, la reabsorción del sodio procede normalmente porque la ADH *no tiene efecto alguno en la reabsorción del sodio*, pero el agua es incapaz de seguirlo y permanece, por lo tanto, en el túbulo para ser excretada como un gran volumen de orina. Por otra parte, en presencia de la ADH, es muy grande la permeabilidad de estos últimos segmentos del nefrón al agua, la reabsorción de ésta logra seguir el ritmo de la reabsorción del sodio, y es pequeño el volumen final de la orina

La ADH es un octapéptido (molécula que consta de ocho aminoácidos) íntimamente relacionado, en su estructura, con otra hormona, la oxitocina, cuya función se explica en el Capítulo 14. La ADH ejerce su acción induciendo un aumento de actividad del AMP cíclico en las células tubulares; esto, a su vez, parece aumentar el tamaño de los poros de las membranas tubulares. Es interesante que la ADH ejerce este mismo efecto en los tejidos de otros animales, por ejemplo en la piel de la rana y en la vejiga del sapo, los cuales constituyen realmente instrumentos útiles para estudiar su mecanismo celular de acción. En las secciones siguientes se estudiará la forma en que se regula la producción de la ADH.

Deben destacarse varios aspectos fundamentales de la reabsorción del sodio y del agua:

1. La respuesta tubular a la ADH es total o nula, como potencial de acción, pero presenta incrementos graduales al elevarse la concentración de la ADH, permitiendo así ajustes delicados de la permeabilidad al agua, y de la excreción.
2. La excreción de grandes cantidades de sodio origina *siempre* la excreción de volúmenes enormes de agua. Esto se sigue de la naturaleza pasiva de la reabsorción del agua, dado que ésta puede ser reabsorbida tan sólo si primero se reabsorbe el sodio. Como veremos, esta relación tiene importancia considerable para la regulación del volumen extracelular.
3. Por el contrario, pueden excretarse grandes cantidades de agua aunque la orina esté virtualmente libre de sodio. Veremos que este proceso es decisivo para la regulación renal de la osmolaridad extracelular.

Control de la excreción de sodio: regulación del volumen extracelular

La compensación renal del aumento de sodio en el cuerpo, es la excreción del exceso de sodio. Y a la inversa, una deficiencia en el sodio del cuerpo se previene por medio de la reducción del sodio urinario a un mínimo absoluto, reteniendo así dentro del cuerpo la cantidad que generalmente se pierde en la orina.

Puesto que el sodio es de libre filtración en el glomérulo y es reabsorbido en forma activa pero no secretado por los túbulos, la cantidad de sodio excretado en la orina final representa la resultante de dos procesos, la filtración glomerular y la reabsorción tubular.

$$\text{Excreción de sodio} = \text{sodio filtrado} - \text{sodio reabsorbido}$$

Es posible por lo tanto, ajustar la excreción de sodio controlando una de estas variables, o también ambas (Figura 11-12). ¿Qué sucede, por ejemplo, si se incrementa la cantidad del sodio filtrado (como resultado de una TFG superior) pero permanece constante la tasa de reabsorción? Es claro que se incrementa la excreción de sodio. Podría lograrse el mismo resultado final reduciendo la reabsorción y manteniendo constante la TFG. Podría finalmente elevarse, en gran manera, la excreción incrementando la TFG y reduciendo simultáneamente la reabsorción. Y a la inversa, podría disminuirse la excreción de sodio por debajo de los niveles normales,

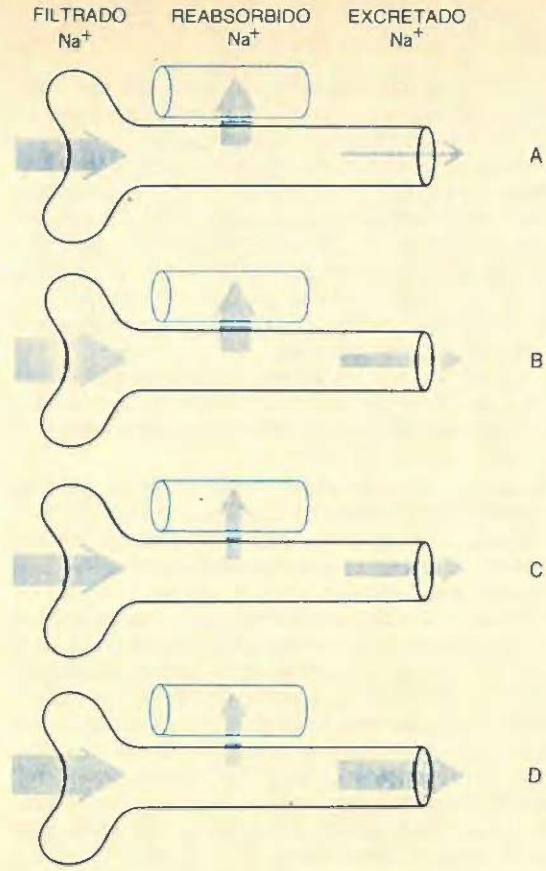


FIGURA 11-12
La excreción de sodio se aumenta al incrementarse la TFG B, por una disminución de la reabsorción C, o mediante una combinación de estos D. Las flechas indican la magnitud relativa de la filtración, reabsorción y excreción.

reduciendo la TFG o elevando la reabsorción, o mediante ambos mecanismos. El control de la TFG y la reabsorción constituye, por lo tanto, el mecanismo mediante el cual se lleva a cabo la regulación renal del equilibrio del sodio.

Las vías reflejas mediante las cuales los cambios operados en el equilibrio del sodio total del cuerpo conducen a los cambios en la TFG y en la reabsorción del sodio comprenden (*1*) receptores del "sodio" (las razones de la utilización de las comillas aparecerán pronto) y vías aferentes que conducen de ellos al sistema nervioso central y a las glándulas endocrinas; (*2*) vías nerviosas eferentes y hormonales que van a los riñones; (*3*) sitios efectores renales: las arteriolas y los túbulos renales.

El primer componente de los reflejos, los receptores del "sodio", ofrece cierto número de dificultades teóricas. Es evidente que no existe manera alguna de detectarse mediante receptor imaginable alguno la *masa* total de sodio del cuerpo. Debe buscarse, por lo tanto, alguna otra variable que se correlacione íntimamente con el sodio total del cuerpo y pueda constituir la señal crítica. Como se observará en los ejemplos siguientes, el candidato ideal es el volumen del líquido extracelular.

¿Qué sucede, por ejemplo, cuando una persona ingiere un litro de cloruro isotónico de sodio, esto es, una solución de sal de osmolaridad exactamente igual a la de los líquidos del cuerpo? Es absorbido por el tracto gastrointestinal; la totalidad de la sal y del agua permanece en el líquido extracelular (plasma y líquido intersticial) y no entra a las células cantidad

alguna. Por razón de las "bombas" activas del sodio que hay en las membranas celulares, el sodio se mantiene, en forma efectiva, fuera de las células y permanece por lo tanto en el líquido extracelular. En la misma forma permanece también el agua, dado que solamente se ha cambiado el volumen y no la osmolaridad del compartimiento extracelular; esto es, no existe gradiente osmótico alguno que impulse el agua ingerida a entrar a las células.

Otro ejemplo: se le dan a comer a una persona 145 mmoles de cloruro de sodio, sin dársele agua en absoluto. La sal se distribuye en el líquido extracelular pero queda excluida de las células. La adición de este soluto carente de agua al líquido extracelular hace subir la osmolaridad extracelular por encima de la osmolaridad intracelular; el agua se difunde, por lo tanto, fuera de las células hacia el interior del líquido extracelular hasta igualarse nuevamente las osmolaridades. El resultado neto es una expansión del volumen extracelular (y una disminución del volumen intracelular).

Estos ejemplos conducen a la generalización extremadamente importante de que el total del volumen de líquido extracelular depende primordialmente de la masa de sodio extracelular, el cual a su vez, se correlaciona directamente con el total de sodio del cuerpo, dado que el sodio queda efectivamente excluido de las células (en el hueso se encuentran cantidades considerables de sodio pero tal hecho no altera en gran medida el análisis). *Debe ser ya claro que, normalmente, los reflejos que mantienen constante el sodio total del cuerpo mantienen simultáneamente constante el volumen extracelular.*

¿Cómo puede haber, sin embargo, receptores capaces de detectar cambios en el volumen extracelular total? Es casi segura la respuesta de que no existen, de que el volumen extracelular total no es, en sí mismo, *directamente* controlado. ¿Qué decir entonces acerca de los volúmenes de los componentes, el volumen del plasma y el volumen intersticial? Parece nuevamente improbable que cualquiera de estos dos sea controlado *en forma directa*. Lo que actualmente parece más probable es que las funciones cardiovasculares derivadas, íntimamente correlacionadas, de estos volúmenes, esto es, de las presiones intravascular e intracardíaca del débito cardíaco, del flujo sanguíneo sistémico, sean las variables realmente controladas (Figura 11-13). Así pues, una

FIGURA 11-13
Dependencia de los parámetros cardiovasculares respecto de la masa total corpórea de sodio. La magnitud de cada variable en magnitud del flujo está determinada en gran parte, por la magnitud inmediatamente superior. Por consiguiente, los receptores que detectan los cambios de presión distensión o flujo suministran la información requerida para la regulación del sodio en el cuerpo.

disminución en el volumen plasmático tiende generalmente a reducir las presiones hidrostáticas dentro de las venas, cámaras cardíacas, y arterias. Estos cambios son detectados por los barorreceptores que hay dentro de los vasos sanguíneos (por ejemplo, el seno carotídeo) y las cámaras cardíacas. Tales barorreceptores constituyen indudablemente buena parte del impulso importante para la regulación de la excreción del sodio. Otros derivados del volumen plasmático son el débito cardíaco (disminución de volumen → disminución de presión auricular → disminución de débito) y, a su vez, el flujo sanguíneo a través de los diversos órganos. Es probable que estas variables sean asimismo controladas, e induzcan en forma refleja cambios en la excreción de sodio. Existen probablemente otras variables, dependientes también del volumen extracelular, que toman parte en los reflejos.

En resumen, la regulación del sodio total del cuerpo y del volumen extracelular depende, no de los receptores del "sodio" o del "volumen", en sí mismos considerados, sino más bien de los receptores de presión, dilatación, o flujo de las diversas partes del cuerpo. En la persona normal, la información relacionada con estas variables origina una homeostasis excelente del sodio del cuerpo y del volumen del líquido extracelular, dado que estos parámetros dependen, en gran manera, el uno del otro. Sin embargo, como veremos, los estados patológicos pueden producir discrepancias sorprendentes entre ellos, con una expansión anormal resultante del volumen extracelular y del sodio total del cuerpo.

Control de la TFG

Explicamos ya los tres factores que determinan la TFG: presión sanguínea capilar glomerular, presión hidrostática de la cápsula de Bowman, y concentración plasmática de proteínas. Cualquier cosa que altere la magnitud de estos factores puede esperarse que cambie la TFG. Por lo general, esta es controlada, primordialmente por la alteración de la presión capilar glomerular. Dos factores producen estos cambios: (*1*) Una caída en la presión sanguínea arterial rebaja la tasa de filtración, al reducir la presión capilar glomerular. Y a la inversa, un aumento en la presión sanguínea arterial tiene exactamente el efecto opuesto. (2) Una disminución en el diámetro de las arteriolas aferentes, a raíz de un incremento de la actividad simpática renal, reduce la presión capilar glomerular y la tasa de filtración, porque una parte mayor de la presión arterial se disipa en el forcejeo por vencer el aumento de resistencia que presentan las arteriolas ajustadas. Estas están innervadas por un suministro abundante de fibras vasoconstrictoras procedentes del sistema nervioso simpático. (Son asimismo muy sensibles a los efectos constrictores de la epinefrina circulante, la hormona de la medula suprarrenal.) Como se explicó en el Capítulo 9, estas vías eferentes desempeñan papeles importantes en los reflejos que regulan la presión sanguínea arterial, siendo activadas por una reducción de la presión sanguínea, e inhibidas por un aumento de presión. Utilizando un ejemplo específico, ¿qué cambios ocurren en la hemodinámica renal como resultado de una pérdida grave de sal y agua, causada por la diarrea (Figura 11-14)? La disminución del volumen plasmático resultante de la pérdida de sal y agua impide el adecuado retorno venoso, reduciendo así la presión auricular, el débito cardíaco, y la presión sanguínea arterial. Estas caídas en la presión sanguínea son detectadas por los senos carotídeos y el arco aórtico, como también por otros barorreceptores de las venas y las aurículas, y la información se pasa a los centros cardiovasculares, los cuales responden inhibiendo la salida parasimpática que va al corazón, y ampliando la salida simpática que va al corazón y al músculo liso arteriolar. La estimulación simpática de las arteriolas renales (tanto por parte de los nervios renales

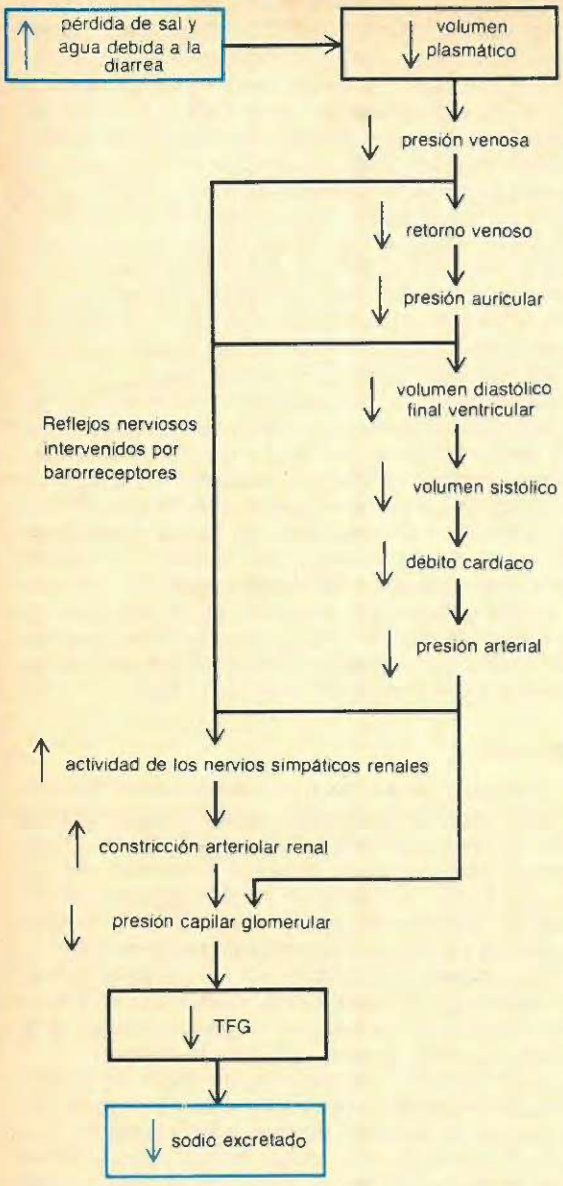


FIGURA 11-14
Vía por medio de la cual se reduce la TFG cuando disminuye el volumen plasmático. Los barorreceptores que inician el reflejo simpático están localizados probablemente en las grandes venas y en las paredes del corazón, como también en los senos carotídeos y el arco aórtico.

como de la epinefrina procedente de la medula suprarrenal) incrementa la constricción de las arteriolas renales. Dicha vasoconstricción aumenta la resistencia al flujo sanguíneo que va de la arteria renal a los capilares glomerulares, reduciendo así la presión sanguínea capilar y la TFG. Mediante este mecanismo, tanto la cantidad de sodio filtrado como la cantidad excretada, se reducen y se previene una pérdida ulterior por parte del cuerpo. Y a la inversa, un aumento de la TFG puede originarse en un volumen plasmático mayor, y contribuir al aumento de pérdida renal de sodio, lo cual hace retornar el volumen extracelular al nivel normal. Esto le ocurriría al sujeto del cual se dijo que había bebido un litro de salina isotónica. El análisis se hace en términos del estímulo lógico para el control de la TFG, a saber, de los cambios que se operan en la presión sanguínea, pero la salida simpática a través del centro cardiovascular medular puede alterarse en respuesta a cierta variedad de estímulos (dolor, miedo, ejercicio, etc.); según esto, la excreción del líquido puede alterarse, al menos transitoriamente, por razón de muchas situaciones.

Control de la reabsorción tubular de sodio

La evidencia actual indica que, en cuanto se refiere a la regulación de la excreción de sodio a largo plazo, el control de la reabsorción tubular de sodio es probablemente más importante que el de la TFG. Por ejemplo, los pacientes de marcadas reducciones crónicas de TFG mantienen una excreción normal de sodio, mediante la reducción de la reabsorción tubular del mismo. Los dos factores principales de control de la reabsorción tubular de sodio son la aldosterona y el denominado tercer factor.

Aldosterona Una clave importante para entender el control de la reabsorción de sodio la constituyó la observación de que los pacientes que carecen de glándulas suprarrenales o las tienen enfermas, excretan en la orina grandes cantidades de sodio. Indudablemente, si no reciben un tratamiento adecuado, pueden morir a causa de la baja presión sanguínea originada en la reducción del volumen plasmático. Cuando llegó a ser posible la medición de la TFG, se descubrió que este aumento de excreción de sodio ocurre con frecuencia a pesar de la reducción de la TFG, estableciéndose así que la disminución de la reabsorción tubular es el factor responsable de la pérdida de sodio. Una gran cantidad de evidencia indica claramente que la corteza suprarrenal produce una hormona denominada *aldosterona*, la cual estimula la reabsorción de sodio, específicamente por parte de los túbulos distales. En ausencia completa de esta hormona, el paciente puede excretar 25 g de sal por día, mientras la excreción puede ser virtualmente de cero cuando se halla presente la aldosterona, en grandes cantidades. En una persona normal, los volúmenes de aldosterona producida y de sal excretada se halla en algún punto medio entre estos extremos. Es interesante que la aldosterona estimula también el transporte de sodio por parte de otros epitelios del cuerpo, a saber, del sudor y glándulas salivales, y del intestino. El efecto neto es igual al que se ejerce sobre los túbulos renales–desplazamiento del sodio que pasa del líquido luminal al interior de la sangre. Así, pues, la aldosterona es un estimulante de "propósito general", de la retención del sodio.

La secreción de aldosterona (y por lo tanto la reabsorción tubular del sodio) está controlada por reflejos que comprometen los riñones mismos. Ciertas células especializadas que tapizan las arteriolas del riñón sintetizan y secretan a la sangre una proteína conocida como *renina* (no rennina), enzima que cataliza la reacción en que un polipéptido pequeño, la *angiotensina*, se separa de una gran proteína plasmática, el angiotensinógeno (Figura 11-15). La angiotensina es un fuerte estimulante de la secreción de aldosterona, y constituye el estímulo primordial de la glándula suprarrenal que controla la producción y liberación de esta hormona.

El angiotensinógeno es sintetizado por el hígado, y se halla siempre presente en la sangre; por lo tanto, el factor limitante de la tasa de formación de angiotensina es la concentración de renina plasmática que, a su vez, depende de la tasa de secreción de renina por parte de los riñones. La pregunta crítica se plantea entonces de esta manera: ¿qué controla la tasa de secreción de la renina? La respuesta a este punto, primer eslabón de la cadena refleja, es actualmente incierta, principalmente porque parece haber múltiples estí-

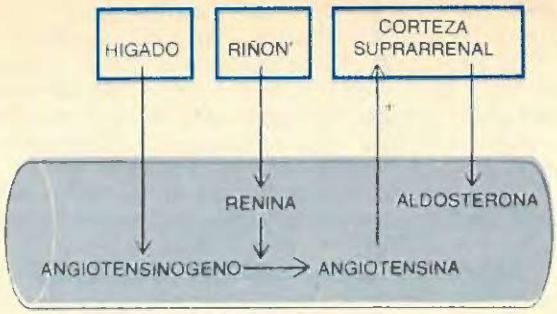


FIGURA 11-15
Resumen del sistema renina - angiotensina - aldosterona. El signo más indica el efecto estimulatorio de la angiotensina sobre la secreción de aldosterona

mulos para las células secretoras de la renina, y no es posible todavía asignarle papeles cuantitativos a cada uno de ellos. Es probable que los nervios simpáticos renales (y la epinefrina circulante) constituyan el impulso individual más importante en las personas normales; esto tiene perfectamente sentido desde un punto de vista teleológico, dado que una reducción del sodio del cuerpo y del volumen extracelular desencadena un incremento en el tono simpático que va a los riñones (como se observa en la Figura 11-14), dando así inicio a la cadena hormonal de eventos que restablece el equilibrio del sodio y del volumen extracelular, a su nivel normal (Figura 11-16).

Tercer factor Hasta hace poco tiempo, la mayoría de los fisiólogos de los riñones creían que el control de la secreción de sodio podía explicarse completamente en términos de los cambios que se producen en la TFG y en la reabsorción tubular de sodio, la cual depende de la aldosterona. Actualmente es claro que estos dos factores no son suficientes, dado que hay circunstancias en que la TFG es baja y la aldosterona es alta, y sin embargo la excreción de sodio es normal o se incrementa. Por lo tanto, debe existir un *tercer factor* que influye de manera importante en la reabsorción tubular de sodio, independientemente de la aldosterona. Sin embargo, no se ha determinado todavía la identidad precisa de este tercer factor.

Resumen El control de la excreción de sodio depende del control de dos variables de la función renal, la TFG y la reabsorción de sodio. Esta última es controlada, por lo menos en parte, por el sistema hormonal renina–angiotensina–aldosterona y, en parte, por uno o más factores aún sin identificar, conocidos como tercer factor. Los reflejos que controlan tanto la TFG como la reabsorción de sodio son reflejos que regulan esencialmente la presión sanguínea, dada la probabilidad de que se inicien más frecuentemente por razón de cambios que ocurren en la presión arterial o venosa (o en el débito cardíaco). Esto es apenas lógico puesto que la función cardiovascular depende de un volumen plasmático adecuado que, como componente del volumen del líquido extracelular, refleja normalmente la masa de sodio del cuerpo. En personas normales, estos mecanismos reguladores son tan precisos que el equilibrio del sodio no varía en medida superior al 2 por ciento, a pesar de los cambios notables operados en la ingestión de alimentos o en las pérdidas debidas al sudor, vómito, o diarrea. En varios tipos de enfermedad, sin embargo, el equilibrio del sodio se perturba por causa de la falla de los riñones en la excreción normal de sodio. La excreción de sodio puede caer virtualmente a cero a pesar de la ingestión continuada de

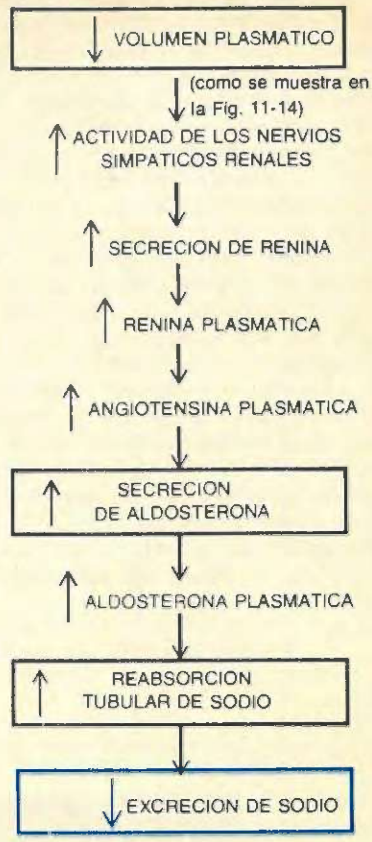


FIGURA 11-16
Vía por medio de la cual se incrementa la secreción de aldosterona cuando disminuye el volumen plasmático. (Las vías por las cuales se reduce la TFG pueden observarse en la figura 11-14).

sodio, y el paciente puede retener cantidades enormes de sodio y agua dentro del cuerpo, lo cual conduce a una expansión anormal del líquido extracelular, y al edema. El ejemplo más importante de este fenómeno es la falla de la congestión cardíaca (Capítulo 9). Un paciente de corazón deficiente manifiesta una disminución de TFG y un aumento en las tasas de secreción de aldosterona, cada una de las cuales contribuye a la virtual ausencia de sodio en la orina. Además de la aldosterona, el tercer factor causa también una disminución en la excreción de sodio, al incrementar la reabsorción tubular del mismo. El resultado neto es la expansión del volumen plasmático, un aumento en la presión capilar, y filtración del líquido al interior del espacio intersticial, o sea, el edema. ¿Por qué son estimulados todos estos reflejos que retienen el sodio, a pesar del hecho de que el aumento de volumen extracelular debe apelar a respuestas de pérdida de sodio (aumento de la TFG y disminución de aldosterona)? No sabemos, aunque parece más o menos cierto que, en alguna forma, es responsable la reducción del débito cardíaco que sigue a una falla cardíaca. Además de tratar la enfermedad cardíaca básica, los médicos utilizan *diuréticos* o fármacos que inhiban la reabsorción tubular de sodio, llevando así a una mayor excreción de sodio y agua.

Secreción de ADH y volumen extracelular

Aunque hemos hablado de la regulación del volumen extracelular tan sólo en términos del control de la excreción de sodio, es claro que para ser efectivos en la alteración del volumen

extracelular, los cambios que se operan en la excreción de sodio deben ir acompañados de cambios equivalentes en la excreción de agua. Ya señalamos que la capacidad del agua para cruzar cuando el sodio es reabsorbido, depende de la ADH. Según esto, una disminución del volumen extracelular debe apelar, en forma refleja, al aumento de producción de ADH como también al incremento de secreción de aldosterona. ¿Cuál es la naturaleza de este reflejo? Como se explicó en el Capítulo 7, la ADH es producida por un grupo discreto de neuronas hipotalámicas cuyos axones terminan en la pituitaria posterior, de la cual es liberada a la sangre la ADH. Estas células hipotalámicas reciben el impulso de varios barorreceptores vasculares, particularmente de un grupo localizado en la aurícula izquierda (Figura 11-17). Los barorreceptores son *estimulados* por el *aumento* de presión sanguínea auricular, y los impulsos originados en esta estimulación son transmitidos a través de los nervios aferentes y vías ascendentes que van al hipotálamo, donde *inhiben* las células productoras de ADH. Y a la inversa, la disminución de presión auricular reduce la descarga de los barorreceptores y la estimulación de la síntesis y liberación de ADH (Figura 11-18). El valor de adaptación de este reflejo barorreceptor, uno más de la ya larga lista, no debe exigir comentario alguno.

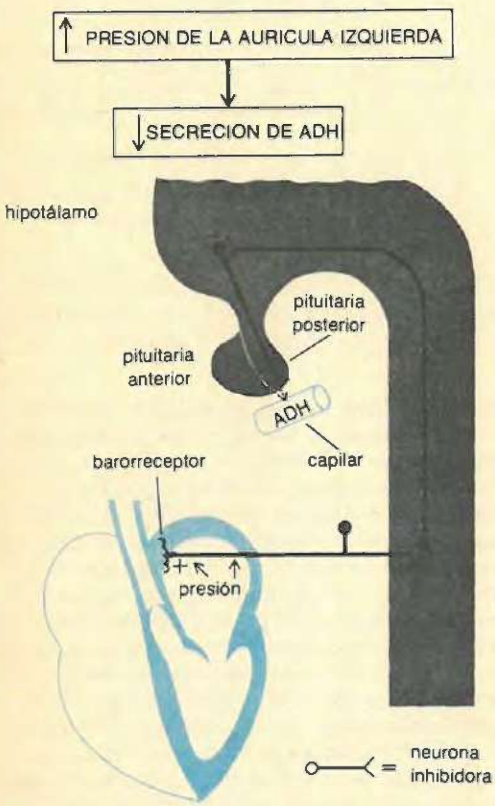


FIGURA 11-17
Vía por medio de la cual se reduce la secreción ADH cuando se incrementa el volumen plasmático. El mayor volumen plasmático eleva la presión de la aurícula izquierda, lo cual estimula los barorreceptores auriculares e inhibe la secreción de ADH

Regulación renal de la osmolaridad extracelular

Volvemos ahora la atención a la compensación renal de las pérdidas y ganancias de agua pura, por ejemplo, una persona que debe 2 litros de agua, sin que ocurra cambio alguno en el contenido total de sal del cuerpo sino tan sólo del agua total. El mecanismo compensatorio más eficiente consiste en excretar los riñones el exceso de agua, sin alterar su excreción ordinaria de sal, y esto es precisamente lo que ellos hacen. La secreción de HAD es inhibida en forma refleja, como se explicará a continuación, la permeabilidad de los túbulos distales y ductos colectores al agua se hace muy baja, la reabsorción de sodio procede normalmente, pero el agua es incapaz de cruzar, y se excreta un gran volumen de orina extremadamente disuelta. De esta manera, se elimina el exceso de agua pura.

Es pues fácil ver cómo los riñones producen una orina final de osmolaridad igual a la del plasma o inferior a la de éste, (orina hipoosmótica), ocurriendo la última cuandoquiera que la reabsorción del agua queda rezagada con relación a la reabsorción del soluto, esto es, cuando se reduce la HAD plasmática. Es claro que la formación de una orina hipoosmótica constituye una buena compensación del exceso de agua del cuerpo.

Pero, ¿en qué forma producen los riñones una orina hiperosmótica, esto es, una orina que tenga una osmolaridad mayor que la del plasma? Para que esto ocurra, ¿no es necesario que la reabsorción del agua "vaya adelante" de la reabsorción del soluto? ¿Cómo puede ocurrir esto si la reab-

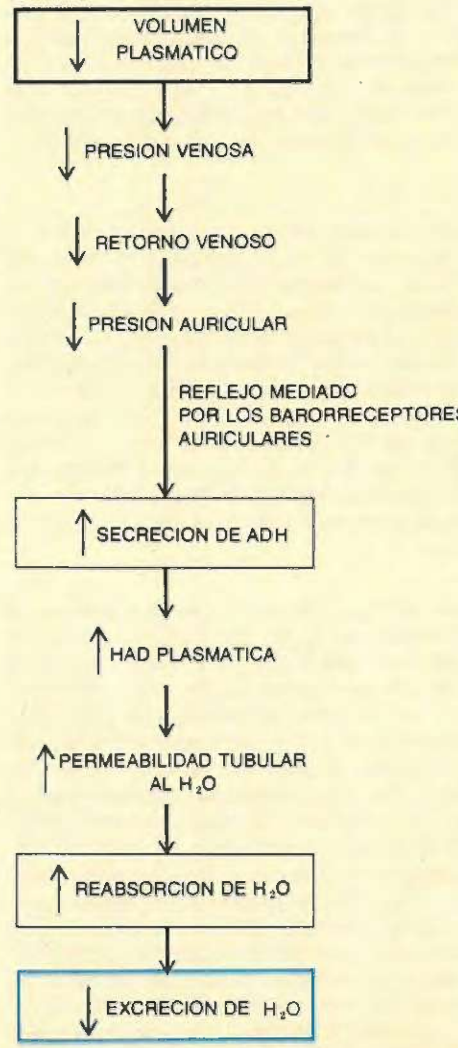


FIGURA 11-18
Vía por medio de la cual se incrementa la secreción de ADH al disminuir el volumen plasmático. Esta figura es solamente la inversión de la figura 11-17.

sorción del agua está siempre subordinada a la reabsorción del soluto (particularmente del sodio)? Parecería que, respetando las tres generalizaciones, los riñones no pudieran producir una orina hiperosmótica. Y sin embargo, así es. Indudablemente la orina final puede alcanzar una concentración de 1.400 miliosmoles/litro, en comparación con una osmolaridad plasmática de 300 miliosmoles/litro. Más todavía, esta orina concentrada se produce sin violar las tres generalizaciones.

Concentración de la orina: el sistema de contracorriente

La capacidad de los riñones para producir orina concentrada no es solamente un problema académico. Es un factor determinante de gran importancia para poder sobrevivir una persona, sin agua. El riñón humano puede producir una concentración urinaria máxima de 1.400 miliosmoles/litro. La urea, el sulfato, el fosfato, y otros productos de desecho (más la cantidad menor de iones no desechables) que deben excretarse cada día ascienden a 600 miliosmoles aproximadamente; por lo tanto, el agua requerida para su excresión constituye una pérdida obligada de la misma que es igual a

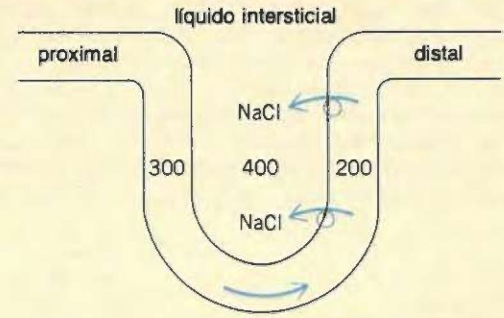
$$\frac{600 \text{ miliosmoles/día}}{1.400 \text{ miliosmoles/litro}} = 0{,}444 \text{ litro/día}$$

Mientras los riñones estén en funcionamiento, ha de ocurrir la excreción de este volumen de orina, a pesar de la ausencia de ingestión de agua. Faltando ésta, una persona puede literalmente orinar hasta morir (a causa de la merma del líquido). Si el cuerpo pudiera producir una orina de una osmolaridad de 6.000 miliosmoles/litro, entonces no se necesitaría perder obligadamente sino 100 ml de agua por día, y el tiempo de supervivencia se alargaría en gran manera. Un roedor del desierto, la rata canguro, hace exactamente eso; este animal nunca bebe agua, produciéndose ésta dentro de su cuerpo por la oxidación de los materiales alimenticios, en cantidad suficiente para satisfacer sus necesidades.

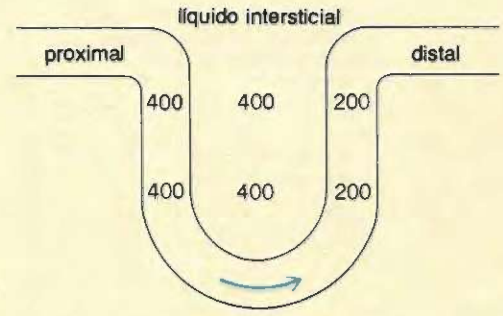
Los riñones producen una orina concentrada mediante una interacción compleja de eventos que implican el denominado sistema multiplicador de contracorriente, que se encuentra en el asa de Henle. Recuérdese que ésta, que se halla interpuesta entre los túbulos convolutos proximales y distales, es un asa en forma de horquilla que se extiende hacia el interior de la medula renal. El líquido fluye, en direcciones opuestas, en los dos limbos del asa, de donde el nombre de contracorriente. Enumeremos las características críticas de dicha asa.

1. El limbo ascendente del asa de Henle (esto es, el limbo que va al túbulo distal) transporta *en forma activa* el cloruro de sodio, fuera del lumen tubular, hacia el interior del intersticio circundante. (Como se dijo antes, en el asa ascendente de Henle es posible que el cloruro sea el ion transportado en forma activa, siguiéndole el sodio en forma pasiva; por motivos de simplificación, denominaremos el proceso "transporte de cloruro de sodio".) Es *relativamente* impermeable al cloruro de sodio y al agua, de tal manera que son reducidos los flujos *pasivos* que entran o salen.
2. El limbo descendente del asa de Henle (esto es, el limbo en cuyo interior drena el líquido procedente del túbulo proximal) *no* transporta *en forma activa* clororuro de sodio; es el único segmento tubular que no realiza tal labor. Más todavía, es relativamente permeable tanto a los iones como al agua, de tal manera que son considerables los flujos *pasivos* que entran o salen.

Dadas estas características, imagínese el asa de Henle repleta de una columna estacionaria de líquido suministrado por el túbulo proximal. Al principio, la concentración sería, en todas partes, de 300 miliosmoles/litro, dado que el líquido que sale del túbulo proximal es isosmótico respecto del plasma, habiendo reabsorbido el túbulo proximal cantidades equivalentes de cloruro de sodio y agua.

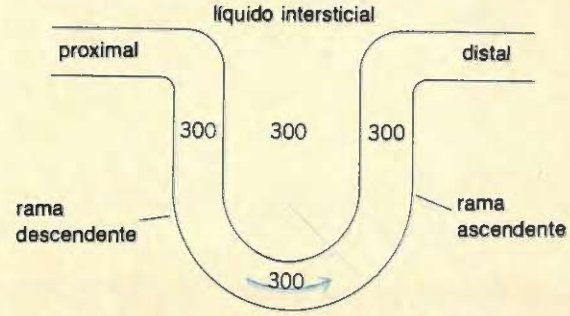


Permítasele ahora a la bomba activa del limbo ascendente transportar cloruro de sodio al interior del intersticio hasta que se establezca un gradiente de limitación (digamos de 200 miliosmoles/litro) entre el líquido del limbo ascendente y el intersticio.



Se llega a un gradiente de limitación porque el limbo ascendente *no es del todo impermeable* al sodio y al cloruro; según esto, el reflujo pasivo de los iones hacia el interior del lumen hace el papel de contrapeso al flujo activo de salida, y se establece un gradiente de limitación de estado estable.

Dada la permeabilidad relativamente alta del limbo descendente al sodio, al cloruro, y al agua, ¿qué flujos netos ocurren ahora entre el intersticio y el limbo descendente? Hay una difusión neta de sodio y cloruro hacia el interior del limbo descendente y una difusión neta de agua hacia la parte externa hasta que las osmolaridades llegan a igualarse. Durante este proceso de equilibrio se mantiene la osmolaridad en 400 miliosmoles/litro por razón del transporte activo que saca el sodio del limbo ascendente.



Nótese que las osmolaridades del limbo descendente y del intersticio son iguales, y ambas son mayores que la del limbo ascendente. Hasta aquí hemos mantenido estacionario

el líquido en el asa, pero por supuesto él está fluyendo realmente en forma continua. Observemos lo que ocurre en condiciones de flujo (Figura 11-19), simplificando el análisis mediante la suposición de que por una parte el flujo a través del asa y, por otra, los movimientos de los iones y del agua, ocurren en pasos desfasados. Como se explicó, durante la fase estacionaria, el cloruro de sodio es transportado activamente fuera del limbo ascendente para establecer un gradiente de 200 miliosmoles, y el cloruro de sodio se difunde pasivamente hacia el interior del limbo descendente, mientras el agua se difunde hacia la parte externa del mismo, hasta tener la misma osmolaridad el limbo descendente y el intersticio. Durante la fase de "flujo", el líquido sale del asa por el

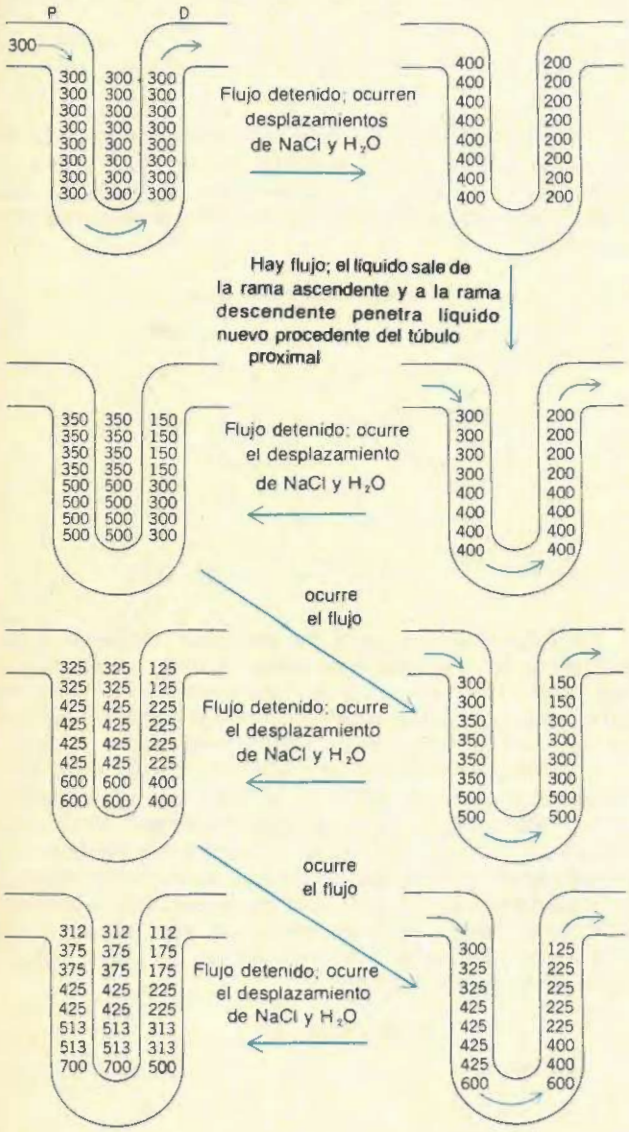


FIGURA 11-19
Sistema de multiplicador de contracorriente del asa de Henle. (Leáse el texto para su explicación.)

túbulo distal y a ésta entra líquido nuevo procedente del túbulo proximal.

Nótese que el líquido se concentra cada vez más al fluir por el limbo descendente, y luego se diluye progresivamente al subir por el limbo ascendente. Mientras, a cualquier *nivel horizontal* dado en la médula se mantiene tan sólo un gradiente de 200 miliosmoles/litro a través del limbo ascendente, existe un gradiente osmótico mucho mayor, de la cima de la médula a su base (312 miliosmoles/litro versus 700 miliosmoles/litro). En otros términos, el gradiente de 200 miliosmoles /litro,establecido por el transporte activo del cloruro de sodio, ha sido *multiplicado por razón del flujo de contracorriente* del interior del asa (esto es, el flujo que va en direcciones opuestas a través de los dos limbos del asa). Debe destacarse que el mecanismo de transporte activo del cloruro de sodio dentro del limbo ascendente es el componente esencial de todo el sistema; sin él, el flujo de contracorriente no tendría efecto alguno en las concentraciones.

La concentración más alta lograda en el extremo del asa depende de muchos factores, particularmente de la longitud del asa (la rata canguro tiene asas extremadamente largas) y de la fuerza de la bomba del cloruro de sodio. En los seres humanos, el valor alcanzado es de 1.400 miliosmoles/litro que, como se recordará, es también la concentración máxima de la orina excretada. Pero, ¿qué es lo que ha realizado en verdad este sistema? Ciertamente, concentra el líquido del asa en 1.400 miliosmoles/litro, pero inmediatamente rediluye el líquido de tal manera que al entrar éste al túbulo distal se halla en realidad más diluido que el plasma ¿Dónde y en qué forma se concentra la *orina final*?

El sitio de la concentración final está en los ductos colectores. Recuérdese que éstos van a través de la medula renal, en forma paralela a las asas de Henle, y están bañados por el líquido intersticial de la medula. En presencia de niveles máximos de ADH, el líquido pasa de los túbulos distales y osmóticos al plasma (esto es, 300 miliosmoles/litro) porque se ha equilibrado nuevamente con el plasma peritubular. Al fluir luego este líquido a través de los ductos colectores, se equilibra con la osmolaridad siempre creciente del líquido intersticial. En esta forma, la función real del sistema multiplicador de contracorriente del asa es la de concentrar el *intersticio medular*. Bajo el influjo de la ADH, los ductos colectores son altamente permeables al agua la cual se difunde fuera de los ductos colectores hacia el interior del intersticio, a consecuencia del gradiente osmótico (Figura 11-20). El resultado neto consiste en que, el líquido del extremo del ducto colector, se ha equilibrado con el líquido intersticial al de la parte extrema de la medula. Por este medio, la orina final de alta concentración contiene una cantidad relativamente menor de agua filtrada que de soluto, lo cual equivale a agregar agua pura al líquido extracelular, compensado así la deficiencia de agua pura.

Por el contrario, en presencia de una baja concentración de ADH plasmática, los ductos colectores, como los túbulos distales, se hacen relativamente impermeables al agua, y el gradiente osmótico intersticial carece de efectividad para inducir el agua a salir de los ductos colectores; se excreta por lo tanto, una gran cantidad de orina diluida, compensándose así el exceso de agua pura.

Control de la secreción de ADH por parte de los osmorreceptores

Repitamos que las pérdidas y ganancias de agua se compensan disociando parcialmente la excreción del agua y la de la sal, mediante cambios producidos en la secreción de ADH. ¿Qué estímulo receptor controla la ADH en tales condiciones? Son los cambios operados en la osmolaridad extracelular. La explicación del valor de adaptación debe ser evidente, dado que la osmolaridad es la variable más afectada por las ganancias o pérdidas de agua pura. ¿Cuáles son las vías por las cuales la osmolaridad controla las células hipotalámicas productoras de ADH? Si la osmolaridad es el parámetro regu-

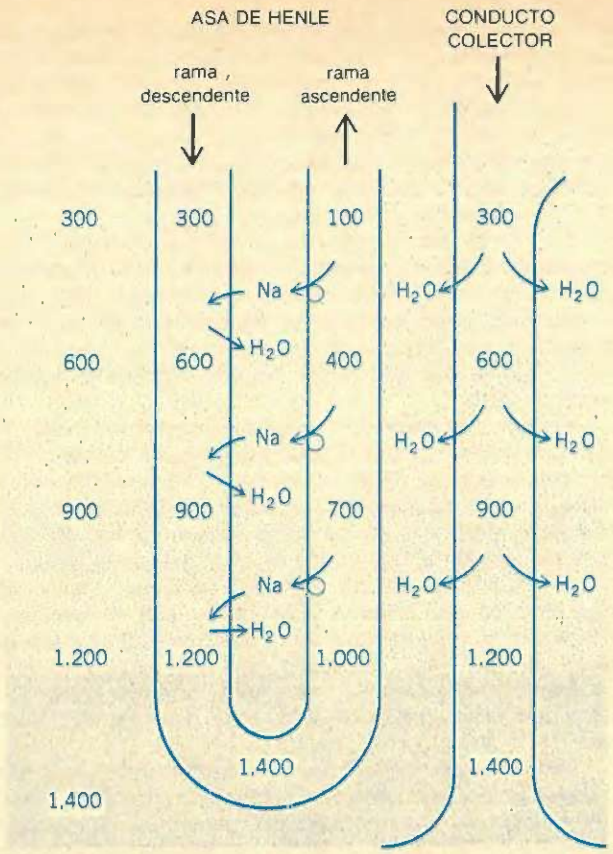


FIGURA 11-20
Multiplicación de contracorriente de la concentración durante la formación de orina hipertónica. (*Adaptado de R.F. Pitts.*)

lado, se sigue que deben existir receptores que sean sensibles a la osmolaridad extracelular. Estos osmorreceptores se encuentran localizados en el hipotálamo, pero no se conoce el mecanismo mediante el cual ellos detectan los cambios operados en la osmolaridad. Las células hipotalámicas que secretan ADH reciben un estímulo nervioso de estos osmorreceptores. Por medio de estas conexiones, el aumento de osmolaridad los estimula, y aumenta su tasa de secreción de ADH, y a la inversa, la disminución de osmolaridad inhibe la secreción de ADH (Figura 11-21).

Explicamos ya dos vías aferentes distintas que controlan las células hipotalámicas secretoras de ADH, la una procedente de los barorreceptores y la otra de los osmorreceptores. Estas células hipotalámicas son, por lo tanto, verdaderos centros integradores cuya tasa de actividad está determinada por el impulso sináptico total. Así pues, la producción simultánea de un aumento de volumen extracelular y de una disminución de osmolaridad extraceluar inhiben al máximo la secreción de ADH, y a la inversa, los cambios opuestos producen una estimulación máxima. Pero ¿qué sucede en la situación siguiente? Una persona que sufre de diarrea acentuada pierde 3 litros de sal y agua durante el tiempo en que bebe 2 litros de agua pura. Su volumen extracelular total se disminuye, pero asimismo desciende su osmolaridad. Como resultado, las células productoras de ADH reciben un impulso opuesto de los barorreceptores y osmorreceptores. El predominio depende enteramente de la fuerza de los dos impulsos.

Para acrecentar la complejidad, estas células reciben impulsos sinápticos de muchas otras áreas cerebrales, de tal manera que la secreción (y por lo tanto el flujo de la orina) puede ser alterada por el dolor, miedo, y otros cuantos factores. Sin embargo, estos efectos son ordinariamente de corta duración y no deben empañar la generalización de que la secreción de ADH es determinada primordialmente por el estado en que se hallan el volumen extracelular y la osmolaridad. El alcohol es un inhibidor fuerte de la liberación de ADH y explica probablemente en buena parte el gran flujo de orina que acompaña la ingestión de alcohol.

La enfermedad de la *diabetes insípida*, que se diferencia de la diabetes dulce o de azúcar, ilustra lo que sucede cuando se perturba el sistema de la ADH. Esta enfermedad se caracteriza por la excreción constante de un gran volumen de orina altamente diluida (hasta de 25 litros /día). En la mayoría de los casos el flujo puede restablecerse a su nivel normal mediante la administración de ADH. Tales pacientes parecen perder la capacidad de producir ADH, ordinariamente como resultado de la lesión sufrida en el hipotálamo. Así pues, la permeabilidad tubular renal al agua es baja y carente de cambios a pesar de la osmolaridad o volumen extraceluar. La idea misma de

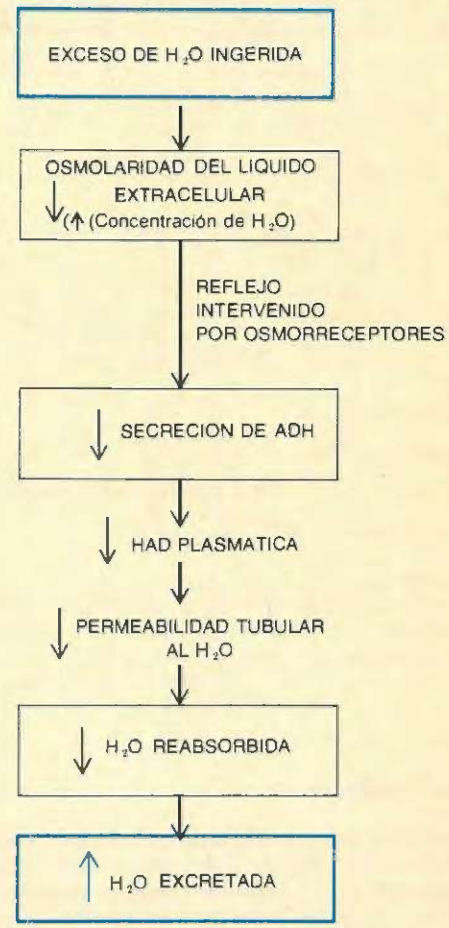


FIGURA 11-21
Vía a través de la cual se reduce la secreción de ADH y se aumenta la excreción de agua al ingerir exceso de la misma.

tener que orinar (y por lo tanto de tener que beber) la cantidad de 25 litros de agua por día le resta importancia a la ADH en el control de la función renal y del equilibrio del agua del cuerpo.

En la figura 11-22 se observan en funcionamiento todos estos factores que controlan la excreción renal de sodio y agua en respuesta al sudor excesivo, como sucede durante el

ejercicio; la retención renal del líquido ayuda a compensar la pérdida de agua y sal en el sudor.

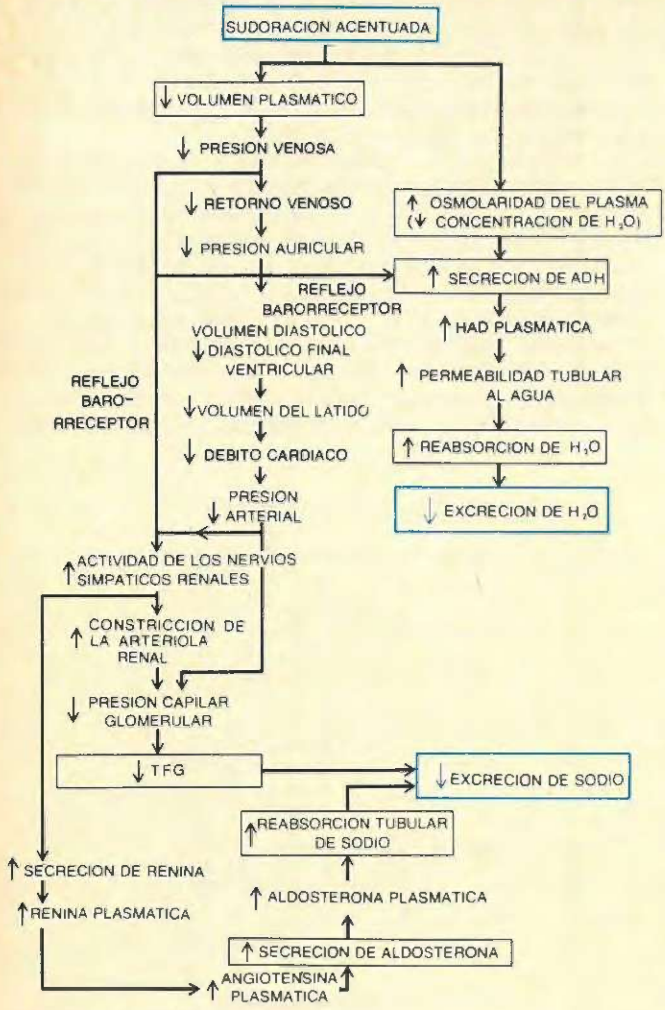


FIGURA 11-22
Vías por medio de las cuales se reduce la excreción de sodio y agua en respuesta a la sudoración acentuada. Esta figura es una combinación de las Figuras 11-14, 11-16, y 11-18, y es la inversión de la Figura 11-21. El "tercer factor" no aparece en la figura.

Sed y apetito de sal

Debemos ocuparnos ahora de otro elemento del equilibrio, el control de la ingestión. Debe ser evidente que las grandes pérdidas de sal y agua pueden compensarse tan sólo en parte mediante la función renal de la conservación, y que la ingestión es el último mecanismo compensatorio. La sensación sujetiva de la sed que lleva a la persona a buscar e ingerir agua, es estimulada tanto por una reducción del volumen extracelular como por un aumento de osmolaridad, siendo evidente la importancia de adaptación de uno y otro mecanismo. Adviértase que éstos son exactamente los mismos cambios que estimulan la producción de ADH. Indudablemente, los centros que median en la sed se hallan también localizados en el hipotálamo, muy cerca de las áreas que producen la ADH. La lesión de tales centros destruye totalmente la ingestión de agua. Y a la inversa, su estimulación eléctrica puede inducir una actividad profunda y prolongada (estos centros de ingestión de agua se hallan muy cercanos a los de ingestión de alimento pero se diferencian de éstos, que explicaremos en un capítulo posterior). Las similitudes entre los estímulos de la secreción de ADH y la sed, insinúan que los receptores (osmorreceptores y barorreceptores auriculares) que inician los reflejos de control de la ADH son idénticos a los de la sed. Una cantidad considerable de evidencia indica que tal es indudablemente el caso.

De interés considerable es el hallazgo reciente que la angiotensina estimula la sed mediante un efecto directo en el cerebro. De esta manera, el sistema renina-angiotensina es un regulador importante no sólo del equilibrio del sodio sino también del equilibrio del agua y constituye una de las vías por las cuales se estimula la sed cuando decrece el volumen extracelular.

Existen asimismo otras vías que controlan la sed. Por ejemplo, la sequedad de la boca y la garganta causa una sed intensa, la cual se alivia con el simple humedecimiento de ellas. Es sorprendente el hecho de que animales tales como el camello (y el hombre, en menor medida) que se han deshidratado notablemente beben con rapidez apenas el agua suficiente para reemplazar sus pérdidas anteriores, y dejan luego de beber; lo que llama la atención es que al terminar la operación, el agua no ha tenido todavía tiempo de pasar por absorción, del tracto gastrointestinal a la sangre. El tracto gastrointestinal debe medir en alguna forma la ingestión de agua pero la naturaleza de tal medición continúa en el misterio.

Este último fenómeno puede ser solamente un ejemplo del área mayor relacionada con el control "aprendido", "anterior al alimento", o "anticipatorio" de la sed. Como ya se explicó, existen reflejos poderosos en los osmorreceptores y "receptores de volumen", que controlan la ingestión de agua; sin embargo, una persona puede regular normalmente su ingestión de agua con una utilización apenas mínima de tales reflejos. Gran parte de la bebida la tomamos cuando comemos, y de ahí su nombre de *bebida prandial*. La cantidad de líquido bebido en cada comida es, en gran parte, una respuesta aprendida, determinada por la experiencia pasada. Así, como se explicó en el Capítulo 5, tales respuestas "anticipatorias" ayudan a *prevenir* la deshidratación; a diferencia de estos fenómenos "anteriores al alimento", los reflejos de los osmorreceptores y receptores de volumen se ponen en funcionamiento tan sólo *después* que ha ocurrido una pérdida.

El análogo de la sed es, respecto del sodio, el apetito de sal, elemento que, en la mayoría de los mamíferos, es de gran importancia para la homeostasis del sodio. Es claro que el apetito de sal es innato y consta de dos elementos: apetito "hedonístico" y apetito "regulador"; esto es, a los animales les "gusta" la sal y la comen cuandoquiera que pueden, sin importar la situación de deficiencia salina en que se encuentren, y además, su búsqueda se incrementa notablemente cuando hay tal deficiencia. La importancia de los estudios de estos animales no es clara, en lo que al hombre se refiere. El anhelo de comer sal se presenta en los seres humanos gravemente privados de ella pero la contribución del apetito regulador de la sal a la homeostasis cotidiana del sodio es en las personas normales probablemente escasa. Por otra parte, el hombre parece tener un fuerte apetito hedonístico por la sal como lo manifiesta el hecho casi universal de grandes ingestiones de sodio cuando su precio y disponibilidad lo permiten. De esta manera, el promedio de ingestión de sal es, entre los norteamericanos, de 10 a 15 g/día a pesar de que los seres humanos pueden sobrevivir en forma completamente normal con menos de 0,5 g/día. La evidencia actual indica claramente que una gran ingestión de sal puede contribuir en gran manera a la patogénesis de la hipertensión.

SECCION C
REGULACION DE LAS CONCENTRACIONES DE POTASIO, CALCIO Y ION HIDROGENO

Regulación del potasio

La concentración de potasio del líquido extracelular es estrechamente regulada en su cantidad. La importancia de mantener esta concentración en el ambiente interno se deriva primordialmente del papel del potasio en la excitabilidad de los nervios y músculos. Recuérdese que los potenciales de la membrana en reposo de estos tejidos se relacionan directamente con la proporción de la concentración intracelular de potasio, respecto de la concentración extracelular del mismo. La elevación de la concentración externa de potasio reduce el potencial de la membrana en reposo, aumentando así la excitabilidad celular. Y a la inversa, la reducción del potasio externo hiperpolariza las membranas celulares y reduce su excitabilidad.

Dado que la mayor parte del potasio del cuerpo se encuentra dentro de las células, ante todo como resultado de los sistemas de transporte activo del ion localizados en las membranas celulares (Capítulo 2), aun una ligera alteración de las tasas de transporte del ion a través de las membranas celulares puede producir un gran cambio en la cantidad de potasio extracelular. Desafortunadamente se sabe muy poco acerca del control fisiológico de estos mecanismos de transporte, y es obvio que no podremos comprender sino en parte la regulación de la concentración del potasio extracelular mientras no se logren nuevos datos acerca de este tema decisivo.

La persona normal permanece en equilibrio total de potasio (lo cual es asimismo valedero respecto del equilibrio del sodio) mediante la excreción diaria de una cantidad de potasio igual a la cantidad ingerida menos las cantidades reducidas que se eliminan en las materias fecales y el sudor. Las pérdidas de potasio en el sudor y a través del tracto gastrointestinal son normalmente pequeñas (aunque pueden perderse grandes cantidades a través de dicho tracto, como también en el vómito y la diarrea). Nuevamente el control de la función renal constituye el mecanismo principal de regulación del potasio del cuerpo.

Regulación renal del potasio

El potasio es completamente filtrable en el glomérulo. Las cantidades potasio excretado en la orina son generalmente una parte reducida (del 10 al 15 por ciento) de la cantidad filtrada, estableciéndose así la realidad de la reabsorción tubular del potasio. Sin embargo, se ha demostrado también que, en ciertas condiciones, la cantidad excretada puede exceder realmente a la filtrada, lo cual prueba la ocurrencia de la secreción tubular del potasio. El tema se complica pues por el hecho de que el potasio puede ser tanto reabsorbido como secretado por el túbulo. La evidencia actual indica, sin embargo, que normalmente casi todo el potasio filtrado es reabsorbido (por transporte activo) sin importar los cambios que se produzcan en el equilibrio del potasio del cuerpo. En otros términos, la reabsorción del potasio no parece estar controlada en tal forma que se logre la homeostasis del potasio. El resultado importante de este fenómeno consiste en que los *cambios* que se producen en la *excreción* del potasio obedecen a los *cambios* producidos en la *secreción* del mismo (Figura 11-23). De esta manera, durante la escasez de potasio, cuando la respuesta homeostática es la de reducir su excreción a un nivel mínimo, no hay secreción significativa alguna, y solamente se excreta la reducida cantidad de potasio que escapa a la reabsorción. En todas las demás situaciones, se agrega a esta cantidad pequeña de potasio no-reabsorbido una cantidad variable de potasio secretado. Así pues, al describir el control homeostático de la excreción del potasio podemos pasar por alto los cambios que se producen en la TFG o en la reabsorción, y considerar únicamente los factores que alteran la tasa de secreción tubular del potasio.

Uno de los más importantes de tales factores es la concentración de potasio de las células tubulares renales en sí mismas consideradas. Cuando se ingiere una dieta alta en potasio, se incrementa en la mayoría de las células del cuerpo, incluyendo las células tubulares renales, la concentración de potasio. Esta mayor concentración facilita la secreción de potasio hacia el interior del lumen, y eleva su excreción. Y a la inversa, una dieta baja en potasio o un equilibrio negativo de potasio, debido por ejemplo a la diarrea, reduce la concentración celular tubular renal del potasio; esto rebaja la entrada de potasio al lumen y disminuye su excreción, ayudando así a restablecer el equilibrio del potasio.

Un segundo factor importante que controla la secreción del potasio es la hormona aldosterona que, además de ayudar a la reabsorción tubular del sodio, aumenta la secreción tubular del potasio. El reflejo mediante el cual los cambios producidos en el volumen extracelular controlan la producción de aldosterona es completamente diferente del reflejo iniciado por un exceso o deficiencia de potasio. El primero constituye una vía compleja que implica renina y angiotensina; el segundo, sin embargo, parece ser mucho más simple (Figura 11-24): las células de la corteza suprarrenal que secretan aldosterona son aparentemente sensibles en sí mismas, a la concentración de potasio del líquido extracelular que las baña. Por ejemplo, un aumento en la ingestión de potasio conduce a un incremento en la concentración extracelular de potasio, lo cual a su vez estimula directamente la producción de aldosterona por parte de la corteza suprarrenal. Tal aldosterona adicional circula hacia el riñón, donde aumenta la

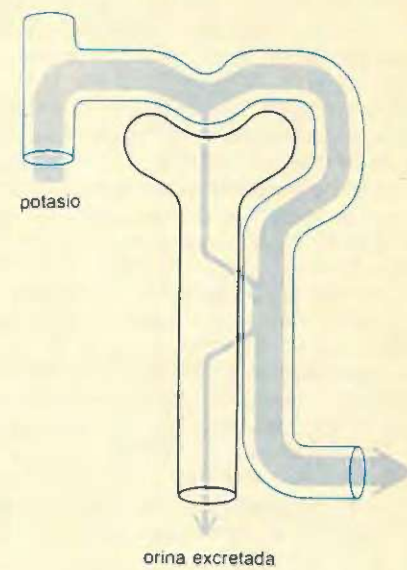


FIGURA 11-23
Procesamiento renal básico del potasio. Dado que virtualmente todo el potasio filtrado es reabsorbido, el potasio excretado en la orina es el resultado de la secreción tubular.

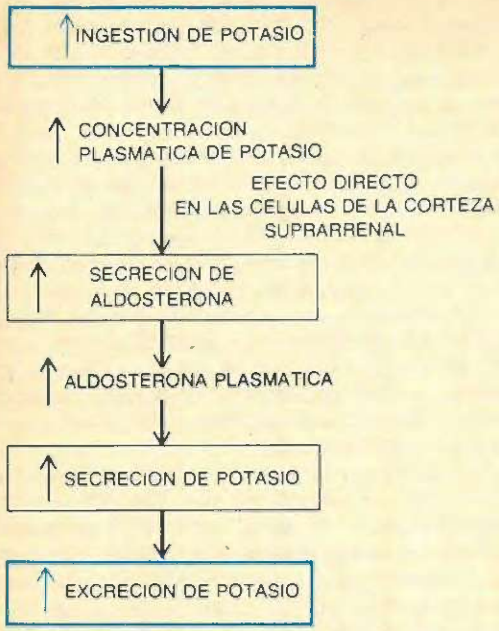


FIGURA 11-24
Vía a través de la cual el incremento de potasio por ingestión induce a una excreción mayor de potasio mediada por la aldosterona.

secreción tubular de potasio y elimina así, del cuerpo, el exceso de potasio. Y a la inversa, una reducción en la concentración extracelular de potasio rebajaría la producción de aldosterona inhibiendo de esa manera la secreción tubular de potasio. Se excretaría entonces en la orina una cantidad de potasio inferior a la ordinaria, ayudando así a restablecer la concentración extracelular normal de potasio. Nuevamente, la compensación completa depende de la ingestión de potasio adicional.

El control y los efectos tubulares renales de la aldosterona aparecen resumidos en la Figura 11-25. El lector debe darse cuenta de que, sin importar que la producción de aldosterona sea alterada por cambios producidos en el volumen extracelular o en la concentración de potasio, los efectos renales operan tanto en el sodio como en el potasio. Debe ser evidente que ha de surgir un conflicto si los aumentos ocurrren simultáneamente en el potasio extracelular y en el volumen extracelular, dado que estos dos cambios impulsan la producción de aldosterona en direcciones opuestas. No se conoce en la actualidad valor de adaptación, de tal conflicto potencial, si es que lo tiene. Mencionamos el problema primordialmente para recordar que los diferentes mecanismos homeostáticos frecuentemente entran en conflicto, y que la capacidad de cualquier organismo vivo para sobrevivir depende, en última instancia, del hecho de lograr resolver tales conflictos mediante la integración de demandas opuestas.

Regulación del calcio

La concentración extracelular del calcio se mantiene de ordinario relativamente constante, derivándose la exigencia de la regulación precisa primordialmente de los efectos profundos que causa el calcio en la excitabilidad neuromuscular. Una baja concentración de calcio aumenta la excitabilidad de las membranas celulares nerviosas y musculares de tal manera que los pacientes aquejados de enfermedades en que se presenta nivel bajo de calcio sufren de *tétano hipocalcémico*, caracterizado por espasmos del músculo esquelético que pueden ser suficientemente graves como para causar la muerte por asfixia. El calcio es asimismo importante en la coagulación de la sangre, pero el nivel bajo de calcio no es nunca, desde el punto de vista clínico, causa de coagulación anormal porque los niveles requeridos para esta función se hallan considerablemente por debajo de los que producen el tétano fatal. La hipercalcemia es también peligrosa en cuanto causa arritmias cardíacas como también disminución de la excitabilidad neuromuscular.

Sitios efectores para la homeostasis del calcio

Por lo menos tres sitios efectores se hallan implicados en la regulación de la concentración extracelular del calcio: el hueso, el riñón, y el tracto gastrointestinal.

El hueso Aproximadamente el 99 por ciento del calcio total del cuerpo se halla en el hueso, el cual consta primordialmente de

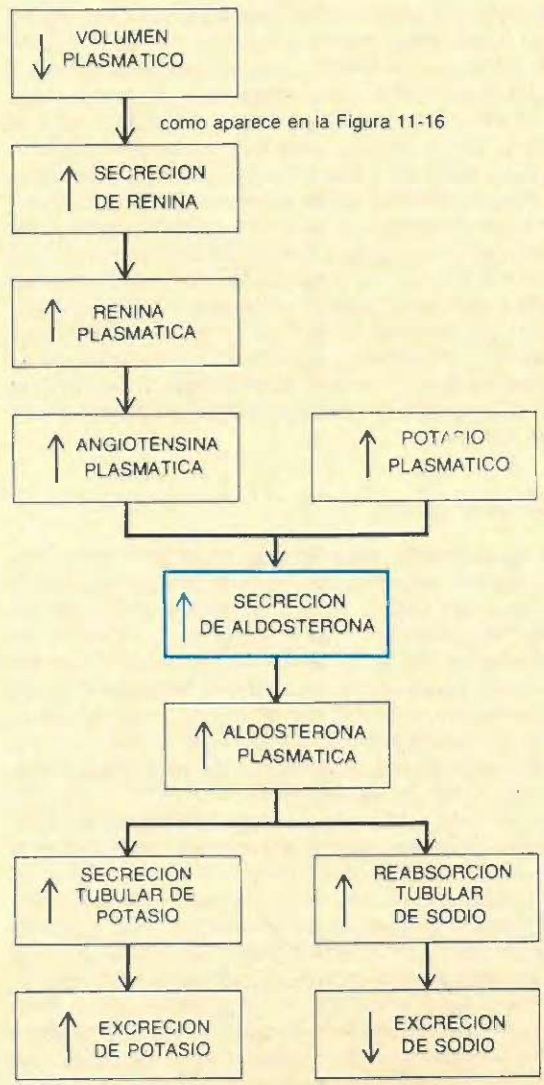


FIGURA 11-25
Resumen del control de la aldosterona y sus funciones.

un marco de moléculas orgánicas en que se depositan cristales de fosfato de calcio. Contra la opinión popular, el hueso no es un tejido absolutamente fijo e inmutable, antes bien se remoldea constantemente y, lo que es más importante, está disponible para el retiro o depósito del calcio del líquido extracelular.

El tracto gastrointestinal Comentamos ya anteriormente la naturaleza indiscriminada de la mayoría de los procesos gastrointestinales de absorción. Esto ciertamente no es valedero respecto de la absorción del calcio, la cual está sujeta a un control hormonal de gran precisión.

El riñón El riñón manipula el calcio por filtración y reabsorción. Además, como veremos, el manejo del fosfato por parte del riñón desempeña también un papel importante en la regulación del calcio extracelular.

Hormona paratiroidea

Los tres sitios efectores explicados anteriormente están sujetos al control de una hormona proteica denominada *hormona paratiroidea*, producida por las glándulas paratiroideas. La producción de la hormona paratiroidea está controlada directamente por la concentración de calcio del líquido extracelular que baña las células de dichas glándulas. La reducción en la concentración del calcio estimula la producción y liberación de la hormona paratiroidea, y una mayor concentración hace todo lo contrario. Debe destacarse que la concentración de calcio extracelular actúa directamente en la paratiroides (exactamente como era el caso de la relación entre el potasio extracelular y la producción de aldosterona) sin hormona o nervio intermediario alguno.

La hormona paratiroidea ejerce, por lo menos, cuatro efectos diferentes en los sitios descritos anteriormente (Figura 11-26):

1. Incrementa el desplazamiento del calcio (y del fosfato) que sale del hueso y entra al líquido extracelular, estimulando las células (denominadas *osteoclastos*) que degradan la estructura ósea, liberando así cristales de fosfato de calcio. De esta manera, el depósito inmenso de calcio contenido en el hueso queda disponible para la regulación de la concentración del calcio extracelular.
2. Incrementa la absorción gastrointestinal de calcio, estimulando el sistema de transporte activo que desplaza el ion, de la luz del intestino a la sangre. Este es un mecanismo importante para la elevación de la concentración plasmática de calcio, dado que en condiciones normales, las cantidades considerables de calcio ingerido no son absorbidas por parte del intestino sino eliminadas en las materias fecales.
3. Aumenta la reabsorción tubular renal de calcio, disminuyendo así su excreción urinaria.
4. Reduce la reabsorción tubular renal de fosfato, elevando de esa manera su excreción urinaria y rebajando su concentración extracelular.

El valor de adaptación de los tres primeros debe ser obvio: todos ellos originan una concentración extracelular mayor de calcio, compensando así la concentración inferior que estimuló inicialmente la producción de hormona paratiroidea. Y a la inversa, un aumento en la concentración del calcio extracelular inhibe la producción normal de la hormona paratiroidea, produciendo así un incremento en la pérdida urinaria y fecal de calcio y un desplazamiento neto del calcio del líquido extracelular hacia el interior del hueso (Figura 11-26).

El valor de adaptación del cuarto efecto requiere mayor explicación. Por causa de las características de solubilidad del fosfato de calcio no-disociado, las concentraciones extracelulares del calcio y fosfato iónicos producen la siguiente relación mutua: el producto de sus concentraciones, esto es, el calcio multiplicado por el fosfato, es aproximadamente una constante. En otros términos, si la concentración extracelular del fosfato se incrementa, fuerza la deposición de cierta cantidad de calcio extracelular en el hueso, reduciendo así la concentración de calcio y manteniendo constante el fosfato de calcio producido. La inversa es igualmente cierta. Piénsese ahora en lo que ocurre cuando la hormona paratiroidea causa la degradación del hueso. Hacia el líquido extracelular se libera calcio e igualmente fosfato. Si a la concentración de fosfato se le permite crecer, se retarda el desplazamiento ulterior del calcio que abandona el hueso; pero además de este efecto causado sobre el hueso, hemos visto que la hormona paratiroidea rebaja también la reabsorción tubular del fosfato, permitiendo así que el exceso de fosfato se elimine en la orina. Ciertamente es posible que el fosfato extracelular se reduzca de hecho mediante este mecanismo, el cual en ese caso permitiría que se desplazara del hueso una cantidad aún mayor de calcio.

La hormona paratiroidea tiene en el cuerpo otras funciones relacionadas principalmente con la producción de la leche, pero los cuatro efectos explicados constituyen sus me-

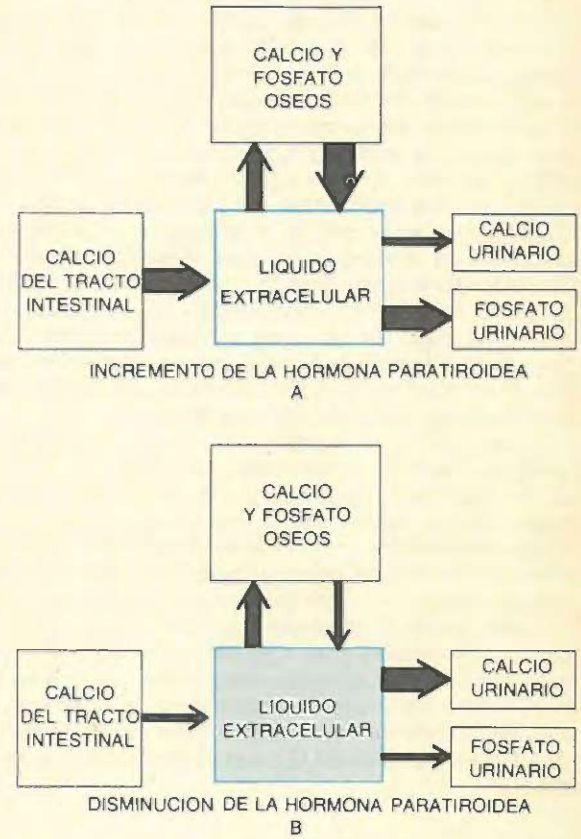


FIGURA 11-26
Efectos de la hormona paratiroidea en el tracto gastrointestinal, riñones, y el hueso; las flechas indican las magnitudes relativas. Obsérvese que si la hormona paratiroidea se reduce, hay desplazamiento neto de calcio y fosfato hacia el hueso, se aumenta el calcio urinario, y disminuye la reabsorción gastrointestinal de calcio.

canismos principales mediante los cuales integra los diversos órganos y tejidos en la regulación de la concentración del calcio extracelular.

Vitamina D

La vitamina D desempeña un papel importante en el metabolismo del calcio, como lo atestigua el hecho de que su deficiencia origina huesos de calcificación escasa. La vitamina D debería realmente llamarse hormona dado que puede ser producida por la piel en presencia de la luz solar, pero por impedir los vestidos de la gente tal reacción y por depender las personas de la ingestión de alimentos para su suministro, se la clasifica como vitamina. La acción principal de la vitamina D es la de estimular la absorción activa del calcio por parte del intestino. En este aspecto, es de mayor importancia que la hormona paratiroidea; indudablemente, la acción de ésta depende, en sí misma de la presencia de cantidades adecuadas de vitamina D. Así pues, el evento principal en la deficiencia de vitamina D es la disminución de absorción de calcio por parte del intestino, lo cual origina reducción del calcio plasmático. En los niños, el hueso recientemente formado en la matriz proteica no acierta a calcificarse normalmente por causa del bajo nivel del calcio plasmático, lo cual conduce a la enfermedad del *raquitismo*.

La actividad de la vitamina D en el cuerpo es controlada, en última instancia, por el calcio plasmático. La vitamina D, que es ingerida o producida por la piel, es relativamente inactiva y requiere la alteración bioquímica primero del hígado y luego de los riñones, antes de ser completamente capaz de estimular la absorción intestinal del calcio. Esta activación es estimulada por la hormona paratiroidea; según esto, una disminución del calcio plasmático estimula la secreción de la hormona paratiroidea que, a su vez, incrementa la actividad de la vitamina D la cual mediante su acción, ayuda a restablecer el nivel normal del calcio plasmático. En esta forma, las asas de retroalimentación para la actividad de la hormona paratiroidea y la vitamina D están estrechamente entrelazadas.

Calcitonina

Una hormona denominada calciotonina (conocida también como tirocalcitonina) fue objeto de reciente descubrimiento y tiene efectos importantes en el calcio plasmático. La calcitonina es secretada por células que se hallan dentro de la glándula tiroides la cual rodean, pero se diferencian completamente de los folículos que secretan la tiroxina. La calcitonina reduce el calcio plasmático primordialmente inhibiendo la reabsorción por parte del hueso. Su secreción es controlada directamente por la concentración del calcio del plasma que abastece la glándula tiroides; el aumento de calcio causa el aumento de secreción de calcitonina. Así pues, este sistema constituye, respecto de la concentración del calcio del plasma, un segundo control de retroalimentación, opuesto al sistema de la hormona paratiroidea. Sin embargo, su contribución general a la homeostasis del calcio es menor en comparación con la de la hormona paratiroidea.

Regulación del ion hidrógeno

La mayoría de las reacciones metabólicas son de delicada sensibilidad a la concentración[1] de ion hidrógeno del líquido en que ocurren. Tal sensibilidad se debe ante todo al marcado influjo de la función enzimática ejercida por el ion hidrógeno. Según esto, la concentración de ion hidrógeno del líquido extracelular es una de las cantidades químicas más decisivas y estrechamente reguladas de todo el cuerpo.

Definiciones básicas

La disociación y la ionización se explicaron en el Capítulo 1. El ion hidrógeno es un átomo de hidrógeno que ha perdido su único electrón. Al disolverse en el agua, muchos compuestos se disocian en forma reversible para producir iones de carga negativa (aniones) y iones hidrógeno, por ejemplo:

$$\underset{\text{Acido láctico}}{} \rightleftharpoons H^+ + \text{lactato}^-$$

$$\underset{\text{Acido carbónico}}{H_2CO_3} \rightleftharpoons H^+ + \underset{\text{Bicarbonato}}{HCO_3^-}$$

Las flechas dobles significan que la reacción puede proceder en cualquiera de las dos direcciones, según las condiciones. Cualquier compuesto capaz de liberar un ion hidrógeno de esta manera se denomina *ácido*. Y a la inversa, cualquier sustancia que pueda aceptar un ión hidrógeno se denomina *base*. Así pues, en las reacciones mencionadas, el lactato y el bicarbonato son bases, dado que pueden ligar iones hidrógeno. La concentración de ion hidrógeno se denomina frecuentemente *acidez;* cuanto mayor es la concentración de ion hidrógeno, tanto mayor es la acidez (debe entenderse que la concentración de ion hidrógeno de una solución es una medida tan sólo de los iones hidrógeno que se hallan *libres* en la solución).

Acidos fuertes y débiles

Los *ácidos fuertes* se disocian completamente cuando se disuelven en el agua. Por ejemplo, el ácido clorhídrico agregado al agua produce

$$\underset{\text{Acido clorhídrico}}{HCl} \longrightarrow H^+ + Cl^-$$

Virtualmente no existen en la solución moléculas HCl, sino tan sólo iones hidrógeno y cloruro libres. Por otra parte, una gran cantidad de *ácidos débiles* no se disocian completamente cuando se disuelven en agua. Por ejemplo, al disolverse, sólo una parte de las moléculas del ácido láctico se disocian para formar lactato y iones hidrógeno, permaneciendo intactas las demás moléculas. Esta característica de los ácidos débiles constituye la base de un fenómeno químico y fisiológico importante, la *amortiguación*.

Acción de amortiguación y amortiguadores

La Figura 11-27 describe una solución lograda mediante ácido láctico y lactato de sodio diluidos en agua. El lactato de sodio se disocia completamente en iones sodio y lactato, pero únicamente una parte muy reducida de las moléculas del ácido láctico se disocian para generar ion hidrógeno. Según

[1] La concentración de ion hidrógeno se expresa frecuentemente en términos de pH, que se define como el logaritmo negativo con relación a la base 10 de la concentración de ion hidrógeno: $pH = \log H^+$. Esto puede crear confusión por varias razones, no siendo la menos importante de ellas el hecho de aumentar pH al disminuir H^+. Hemos preferido no utilizar pH en este texto.

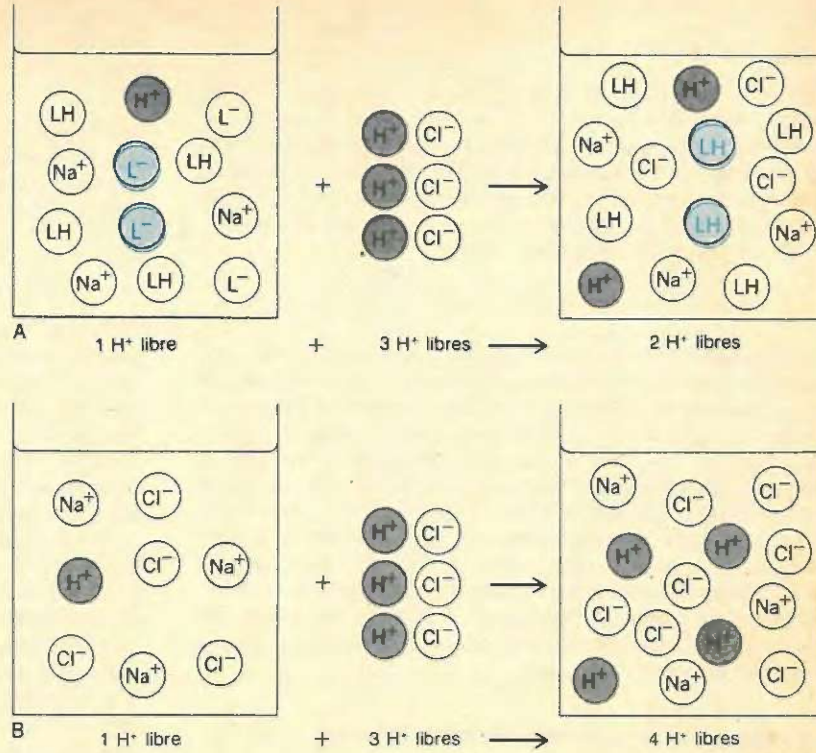


FIGURA 11-27
A ejemplo de un sistema de amortiguadores LH = ácido láctico, L = lactato. Cuando se adiciona HCl a la solución dos de los iones hidrógeno reaccionan con el lactato para dar ácido láctico; por consiguiente, sólo uno de los tres iones hidrógeno adicionados permanece libre en la solución. Compárese esto con B, donde no hay amortiguador, y los tres iones hidrógeno adicionados permanecen libres en la solución.

esto, la solución tiene una concentración relativamente baja de ion hidrógeno y concentraciones relativamente altas de moléculas de ácido láctico, iones sodio, y iones lactato, no disociados. El ácido láctico, el ion hidrógeno, y el lactato se hallan en equilibrio entre sí;

$$\text{Acido láctico} \rightleftharpoons \text{lactato}^- + H^+$$

Por la ley de acción de masas, un aumento en la concentración de cualesquiera sustancias de un lado de las flechas fuerza la reacción en dirección opuesta. Y a la inversa, una disminución en la concentración de cualesquiera sustancias de un lado de las flechas fuerza la reacción hacia dicho lado, esto es, en la dirección que genera mayor cantidad de esa sustancia. ¿Qué sucede si a esta solución le agregamos ácido clorhídrico? El ácido clorhídrico, que es un ácido fuerte, disocia y libera completamente los iones hidrógeno. Este exceso de iones hidrógeno impulsa hacia la izquierda la reacción del ácido láctico, y muchos de los iones hidrógeno liberados por razón de la disociación del ácido clorhídrico se combinan entonces con el lactato, produciendo así ácido láctico no-disociado. Como resultado, muchos de los iones hidrógeno generados por la disociación del ácido clorhídrico no permanecen libres en la solución, y más bien llegan a ligarse con las moléculas del ácido láctico. La concentración final del ion hidrógeno es por lo tanto menor que si se hubiera agregado ácido clorhídrico al agua pura (Figura 11-27).

Y a la inversa, si le agregamos una sustancia química que desplaza los iones hidrógeno en lugar de adicionarlos, la reacción del ácido láctico es impulsada hacia la derecha, las moléculas del ácido láctico se disocian para generar una mayor cantidad de iones hidrógeno, y se reduce a un mínimo la caída original en la concentración del ion hidrógeno. Este proceso que impide que ocurran grandes cambios en la concentración de ion hidrógeno cuando a una solución se le agrega o se le quita ion hidrógeno, se denomina *amortiguación*, y las sustancias químicas (en este caso el lactato y el ácido láctico) se denominan *amortiguadores* o *sistemas de amortiguadores*[1].

Generación de iones hidrógeno en el cuerpo

En el cuerpo existen tres fuentes principales de ion hidrógeno:

1. El fósforo y el azufre se hallan presentes en grandes cantidades en muchas proteínas y otras moléculas biológicamente importantes. El catabolismo de estas moléculas libera hacia el líquido extracelular ácidos fosfórico y sulfúrico. Estos ácidos, en gran parte, se disocian en iones hidrógeno y aniones (fosfato y sulfato). Por ejemplo,

$$H_2PO_4^- \longrightarrow H^+ + HPO_4^{2-}$$
$$H_2SO_4 \longrightarrow 2\,H^+ + SO_4^{2-}$$

2. Muchos ácidos orgánicos, por ejemplo, los ácidos grasos y el láctico, se producen en calidad de productos finales de reacciones metabólicas y liberan también, por disociación, ion hidrógeno.
3. Explicamos ya (Capítulo 10) la fuente principal de ion hidrógeno, a saber, la liberación de éste por parte del bióxido de carbono metabólicamente producido mediante las reacciones

[1] Por razones de necesidad, esta descripción de los ácidos y de la amortiguación está máximamente simplificada e incompleta; por ejemplo, no se ha hecho mención de la ionización del agua en sí misma ni de la importancia del ion hidroxilo. El lector interesado al respecto puede encontrar descripciones excelentes de la química de los ácidos y bases en cualquier texto de bioquímica.

$$CO_2 + H_2O \longrightarrow H_2CO_3 \longrightarrow H^+ + \underset{\text{Bicarbonato}}{HCO_3^-}$$

Como se explicó en el Capítulo 10, los pulmones eliminan normalmente del cuerpo el bióxido de carbono tan pronto como éste se produce en los tejidos. Al fluir la sangre a través de los capilares pulmonares y difundirse el bióxido de carbono al interior de los alvéolos, se invierten las reacciones químicas que inicialmente generaron HCO_3^- y H^+ del bióxido de carbono y agua de la sangre venosa:

$$CO_2 + H_2O \longleftarrow H_2CO_3 \longleftarrow H^+ + HCO_3^-$$

Como resultado, todo el ion hidrógeno generado por el ácido carbónico se reincorpora completamente a las moléculas de agua. Por lo tanto, a partir de esta fuente, no hay *normalmente* en el cuerpo ganancia o pérdida neta alguna de ion hidrógeno, pero ¿qué ocurre cuando la enfermedad pulmonar impide la eliminación adecuada de bióxido de carbono? La retención de éste dentro del cuerpo significa una elevada Pco_2 extracelular. Cierta parte del ion hidrógeno, generada en la sangre venosa por la reacción de este bióxido de carbono con el agua sería asimismo retenida en el cuerpo, y elevaría la concentración extracelular de ion hidrógeno. Este debe eliminarse del cuerpo (a través de los riñones) a efectos de que se mantenga el equilibrio del ion hidrógeno.

Amortiguación de los iones hidrógeno dentro del cuerpo

¿Qué sucede entre la generación y excreción de iones hidrógeno? (Esta última la explicaremos luego.) La concentración de ion hidrógeno del líquido extracelular es baja en extremo, aproximadamente de 0,00004 mmol/litro. ¿Qué le sucedería a esta concentración si, después de su disociación de un ácido permanecieran libres en la solución apenas 2 mmoles de ion hidrógeno? Dado que el total del líquido extracelular son aproximadamente 12 litros, la concentración de ion hidrógeno se incrementaría en 2/12, o aproximadamente 0,167 mmol/litro. Puesto que la concentración original era tan sólo de 0,00004, se incrementaría entonces más de 4.000 veces. Es evidente que tal elevación no puede ocurrir en realidad, porque ya observamos que el ion hidrógeno extracelular se mantiene notablemente constante. Por lo tanto, de los 2 mmoles de ion hidrógeno liberados, de nuestro problema, no puede haber permanecido libre en la solución sino una parte extremadamente reducida. La mayor parte ha sido ligada (amortiguada) por otros iones. Los riñones eliminan finalmente el exceso de iones hidrógeno producidos en el cuerpo, pero es la amortiguación la que reduce a un mínimo los cambios en la concentración de ion hidrógeno, hasta ocurrir la excreción.

Los amortiguadores más importantes del cuerpo son el bicarbonato – CO_2, grandes aniones tales como la proteína plasmática y los complejos intracelulares de fosfato, y la hemoglobina. Recuérdese que únicamente los iones hidrógeno libres contribuyen a la acidez de una solución. Estos amortiguadores actúan todos ligando los iones hidrógeno según la reacción general

$$\text{Amortiguador}^- + H^+ \rightleftharpoons \text{amortiguador-H}$$

Es obvio que el amortiguador-H es un ácido débil, en cuanto puede existir como molécula no-disociada o puede disociarse en amortiguador $^-$ + H^+. Cuando se incrementa la concentración de ion hidrógeno, la reacción es impelida hacia la derecha y se liga una mayor cantidad de ion hidrógeno. Y a la inversa, cuando disminuye la concentración de ion hidrógeno, la reacción es impelida hacia la izquierda y se libera ion hidrógeno. De esta manera, los amortiguadores del cuerpo estabilizan la concentración de ion hidrógeno contra los cambios en una u otra dirección.

Bicarbonato-CO_2 Explicamos ya en esta sección y en el Capítulo 10 las relaciones existentes entre HCO_3^-, H^+, y CO_2. Escribamos una vez más las ecuaciones pertinentes, en sus formas verdaderas, como ecuaciones reversibles:

$$H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2$$

El mecanismo básico, mediante el cual este sistema actúa en calidad de amortiguador, debe ser evidente: un aumento en la concentración extracelular del ion hidrógeno encamina la reacción hacia la derecha, se combinan H^+ y HCO_3^-, el ion hidrógeno se desplaza, por lo tanto, de la solución, y la concentración de ion hidrógeno vuelve a su nivel normal. Y a la inversa, una disminución en la concentración extracelular de ion hidrógeno impele la reacción hacia la izquierda, CO_2 y H_2O se combinan para generar ion hidrógeno, y este ion hidrógeno adicional devuelve la concentración de ion hidrógeno a su nivel normal. Una de las razones de la importancia de este sistema de amortiguadores es la de que la concentración extracelular de bicarbonato es por lo común realmente alta y está sometida a regulación estrecha por parte del riñón. Una segunda razón, si se quiere más importante todavía, se deriva de la relación que existe entre la concentración extracelular de ion hidrógeno y la eliminación que saca del cuerpo el bióxido de carbono.

Cuando al líquido extracelular se le agrega ion hidrógeno, esto es, cuando H^+ se combina con HCO_3^-, la medida en que esta reacción puede restablecer el nivel normal de la concentración de ion hidrógeno depende exactamente de la cantidad de H^+ adicional que realmente se combine con HCO_3^+, y abandone, por ende, la solución. Una compensación completa (que realmente nunca se presenta) puede obtenerse tan sólo si la reacción HCO_3^-–CO_2 procede hacia la derecha, hasta haberse combinado la totalidad del H^+ adicional con el HCO_3^-. Sin embargo, esta reacción evidentemente genera CO_2, el cual impide notablemente la capacidad ulterior de amortiguación de HCO_3^- porque, como puede verse por la ecuación, cualquier aumento en la concentración del CO_2, tiende, por la ley de acción de masas, a impulsar nuevamente la reacción hacia la izquierda, impidiendo así una ulterior combinación de $H^+ + HCO_3^-$. En realidad, sin embargo, no se presenta este inesperado aumento en el CO_2 extracelular. Indudablemente, en períodos de aumento, de producción de ion hidrógeno por parte del cuerpo a partir del ácido orgánico, fosfórico, o sulfúrico, el CO_2 extracelular, de hecho, *decrece*. ¿Cuál es la causa? Estudiamos ya el mecanismo, en el Capítulo 10: una mayor concentración extracelular de ion hidrógeno estimula los centros respiratorios para que incrementen la ventilación alveolar, y hace de esta manera que se elimine del cuerpo una cantidad mayor de bióxido de carbono (Figura 11-28). Así pues, aunque un aumento en la combinación de H^+ y HCO_3^- genera una cantidad mayor de bióxido de carbono, la estimulación respiratoria producida por la mayor concentración extracelular de ion hidrógeno origina la eliminación de bióxido de carbono a una tasa superior a la de su generación. Como resultado, disminuye el bióxido de carbono extraceluar y, por la ley de acción de masas, se facilita realmente la combinación ulterior de H^+ y HCO_3^-. Es este control de la eliminación de bióxido de carbono que ejerce la concentración de ion hidrógeno extracelular, el que le permite al sistema HCO_3^-–CO_2 funcionar en forma tan eficiente, en calidad de amortiguador.

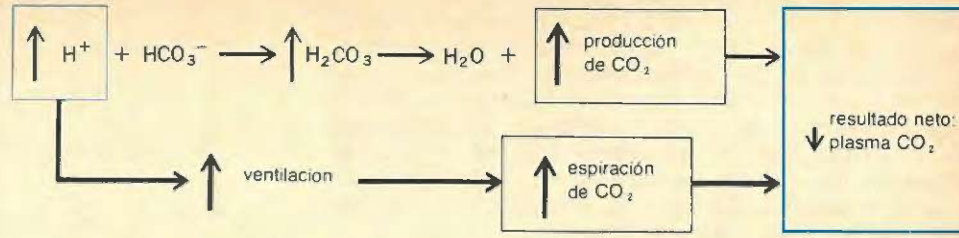


FIGURA 11-28
Efectos del exceso de iones hidrógeno en el de bióxido de carbono plasmático. El efecto directo, por la acción de masas, es el de incrementar la producción de bióxido de carbono, pero el efecto indirecto es el de reducir el bióxido de carbono mediante la estimulación refleja de la respiración. Dado que predomina el último efecto, el efecto neto es una reducción del bióxido de carbono plasmático.

Una concentración extracelular inferior de ion hidrógeno, resultante ya de la disminución de producción de ion hidrógeno, ya del aumento de pérdida de ion hidrógeno por parte del cuerpo, se compensa precisamente por medio de las reacciones opuestas de los amortiguadores: (*1*) la concentración menor de ion hidrógeno encamina hacia la izquierda la reacción HCO_3^-–CO_2, el bióxido de carbono y el agua se combinan para generar $H^+ + HCO_3^-$, y este ion hidrógeno adicional devuelve a su nivel normal la concentración de ion hidrógeno; (*2*) la concentración menor de ion hidrógeno disminuye la ventilación alveolar y la eliminación de bióxido de carbono, inhibiendo los centros respiratorios bulbares. El aumento de bióxido de carbono extracelular resultante de este proceso ayuda también a encaminar hacia la izquierda la reacción HCO_3^-–CO_2, permitiendo así la generación ulterior de ion hidrógeno.

Cuando la enfermedad pulmonar es, en sí misma, la causa del aumento de concentración de ion hidrógeno, la eficiencia de este sistema de amortiguadores resulta obviamente menguada en gran manera. En realidad, una gran parte de cualquier aumento o pérdida de ion hidrógeno es siempre amortiguada por otros de los amortiguadores enumerados.

La hemoglobina como amortiguador Indicamos ya en el Capítulo 10 que la mayor parte del bióxido de carbono metabólicamente producido era transportado de los tejidos a los pulmones, en la forma de HCO_3^-. Estos iones bicarbonato se generan por la hidratación de CO_2 que forma H_2CO_3, y por la disociación de H_2CO_3 en HCO_3^- y H^+. Al fluir la sangre a través de los pulmones, se invierte la reacción, y se recombinan H^+ y HCO_3^-. Sin embargo, estos iones hidrógeno deben ser amortiguados mientras se hallan en tránsito de los tejidos a los pulmones, función que realiza primordialmente la hemoglobina. Su conveniencia para este papel depende de una característica notable de la molécula de hemoglobina: la hemoglobina reducida tiene, respecto del ion hidrógeno, una afinidad mucho mayor que la que tiene la oxihemoglobina. Al fluir la sangre a través de los tejidos, una parte de la oxihemoglobina pierde su oxígeno y se transforma en hemoglobina reducida. Simultáneamente entra a la sangre una gran cantidad de bióxido de carbono y sufre (principalmente en los glóbulos rojos) las reacciones que, en última instancia, generan HCO_3^- y H^+. Por tener la hemoglobina reducida una gran afinidad con el ion hidrógeno, la mayor parte de éste llega a ligarse con la hemoglobina (Figura 11-29). De esta manera, únicamente permanecen libres unos pocos iones hidrógeno, y la acidez de la sangre venosa es tan sólo ligeramente superior a la de la sangre arterial. Al pasar la sangre venosa a través de los pulmones, se invierten todas estas reacciones. La hemoglobina se satura de oxígeno, y disminuye su capacidad de ligarse con los iones hidrógeno. Estos son liberados, reaccionando luego con el HCO_3^- para formar CO_2, el cual se difunde hacia el interior de los alvéolos, y es luego espirado.

Explicamos ya en el Capítulo 10 la importancia de la concentración de la sangre como factor determinante de la capacidad de la hemoglobina para combinarse con el oxígeno. Ahora demostramos la importancia de la presencia del oxígeno como factor determinante de la capacidad de la hemoglobina para ligarse con el ion hidrógeno. El valor de adaptación de estos fenómenos es enorme. Su combinación en una molécula constituye a la hemoglobina en hito importante dentro del desarrollo de la evolución.

Debe hacerse hincapié en que ninguno de estos sistemas de amortiguadores elimina del cuerpo el ion hidrógeno, haciéndolo ligar por el contrario en alguna molécula (H_2O, hemoglobina, etc.). La ligación desplaza pues de la solución el ion hidrógeno, impidiéndole contribuir a la concentración de ion hidrógeno libre; tan sólo los riñones eliminan real y normalmente del cuerpo el ion hidrógeno.

Regulación renal de la concentración extracelular de ion hidrógeno

La cantidad de ácido fosfórico, sulfúrico, y orgánico que se forman en la persona normal, depende primordialmente del tipo y cantidad de alimento ingerido. Una dieta alta en proteínas, por ejemplo, origina un aumento en la degradación proteica y en la liberación de grandes cantidades de ácido sulfúrico. La dieta norteamericana promedio origina la liberación de 40 a 80 mmoles de ion hidrógeno por día. Si ha de mantenerse el equilibrio del ion hidrógeno, debe eliminarse del cuerpo cada día la misma cantidad. Esta pérdida ocurre a través de los riñones. Además, éstos deben ser capaces de *alterar* su excreción de ion hidrógeno en respuesta a los cambios que se presentan en la producción de ion hidrógeno por parte del cuerpo, sin que importe que la fuente sea el bióxido de carbono (en la enfermedad pulmonar), o el ácido fosfórico, el sulfúrico, o el orgánico. Los riñones deben ser asimismo capaces de compensar cualquier pérdida o ganancia gastrointestinal de ion hidrógeno, resultante de la enfermedad.

Virtualmente la totalidad del ion hidrógeno excretado en la orina entra a los túbulos en la secreción tubular, siendo realmente complejos el mecanismo y control respectivos. Baste decir que el exceso de ácido induce un aumento en la excreción urinaria de ion hidrógeno. Y a la inversa, el riñón responde a una disminución del ácido del cuerpo reduciendo la excreción urinaria de ion hidrógeno. El efecto de control del ácido resulta primordialmente ejercido de manera directa en las células tubulares, sin nervio u hormona alguna de por medio. Obviamente, un sistema tal es efectivo para la estabilización de la concentración de ion hidrógeno en su valor normal.

La capacidad de los riñones para excretar H^+ depende tanto de la secreción tubular de ion hidrógeno como de los amortiguadores de la orina. No habiendo amortiguadores, la concentración de ion hidrógeno libre que hay en el líquido tubular, se eleva en tal forma que el ion hidrógeno se difunde nuevamente en el plasma capilar peritubular tan pronto como es secretado activamente en el interior del lumen, y no puede originarse transferencia neta alguna de ion hidrógeno del plasma al lumen. Los principales amortiguadores urinarios son el HPO_4^{2-} y el amoníaco NH_3:

$$HPO_4^{2-} + H^+ \longrightarrow H_2PO_4^-$$
$$NH_3 + H^+ \longrightarrow NH_4^+$$

El HPO_4^{2-} del líquido tubular se filtra sin ser rabsorbido. Por el contrario, el amoníaco del líquido tubular es formado por las células tubulares mismas mediante la deaminación de ciertos aminoácidos transportados desde el plasma capilar peritubular al interior de las células tubulares renales. Desde las células, el amoníaco se difunde al interior del lumen. Es de gran importancia el hecho de que la cantidad que *permanece* en el lumen depende de la tasa que tiene allí la acumulación de ion hidrógeno, ya que la membrana celular tubular es perfectamente permeable al amoníaco pero no al NH_4^+. Según esto, cuanto mayor cantidad de ion hidrógeno hay en el lumen, tanto mayor es la conversión de NH_3 en HN_4^+, induciendo automáticamente el aumento de secreción de ion hidrógeno un incremento en la excreción de NH_3, en forma de NH_4^+. Otro rasgo importante de este sistema consiste en que, mediante mecanismos desconocidos, la tasa de producción de amoníaco por parte de las células tubulares renales se incrementa cuandoquiera que la concentración extracelular de ion hidrógeno permanece elevada por más de 1 o 2 días; este amoníaco adicional suministra los amortiguadores adicionales requeridos para el aumento de secreción de ion hidrógeno.

Enfermedad renal

El término enfermedad renal no es absolutamente más específico que el de percance automovilístico, dado que son muchas las enfermedades que afectan los riñones. Las bacterias causan infecciones renales, la mayoría de las cuales se denominan en forma colectiva *pielonefritis*. Un tipo común de enfermedad renal, la *glomerulonefritis*, se origina en una alergia subsiguiente a una infección de la garganta causada por un grupo específico de bacterias. Los defectos congénitos, los cálculos, los tumores, y las sustancias químicas tóxicas son fuentes posibles de lesión renal. La obstrucción de la uretra o de un uréter puede causar daño debido a una elevación de presión, y puede predisponer los riñones a la infección bacteriana.

La enfermedad puede atacar el riñón en cualquier edad. Según los expertos, hay actualmente en los Estados Unidos más de 3 millones de casos de infección renal sin detectar y de 25.000 a 75.000 norteamericanos mueren cada año de enfermedad renal.

Los primeros síntomas de la enfermedad renal dependen, en gran parte, del tipo de enfermedad y de la parte específica del riñón que resulte afectada. Aunque muchas enfermedades tienen su propia limitación y no producen lesión permanente alguna, otras progresan al faltar el tratamiento. En la última etapa de las enfermedades progresivas, no importa cuál sea la naturaleza del agente lesivo (bacterias, sustancia química, tóxica, etc.), se observa un riñón recogido, carente de funcionamiento. De manera similar, los síntomas e indicios de un mal funcionamiento grave de los riñones son independientes del agente lesivo, y reciben la denominación colectiva de *uremia*, literalmente "orina en la sangre".

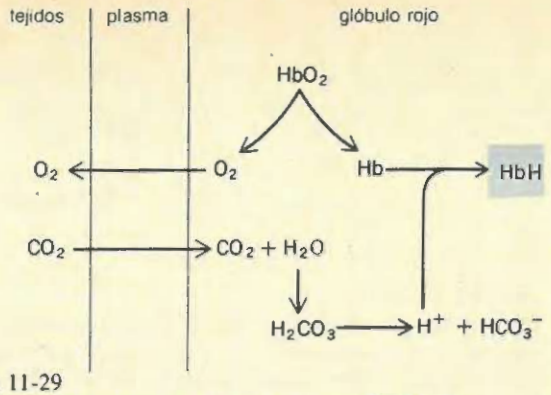


FIGURA 11-29
Amortiguación de los iones hidrógeno por parte de la hemoglobina al fluir la sangre por los capilares de los tejidos.

La gravedad de la uremia depende de la capacidad de los riñones para mantener la constancia del ambiente interno. Suponiendo que el paciente continúe ingiriendo una dieta normal que contenga las cantidades ordinarias de nutrientes y electrolitros, ¿qué problemas surgen? El hecho clave que ha de mantenerse en mente es el de que la destrucción renal reduce notablemente la tasa de filtración glomerular. Según esto, las numerosas sustancias que logran la entrada al túbulo primordialmente por filtración, se filtran en cantidades reducidas. De las sustancias descritas en este capítulo, esta categoría comprende el cloruro de sodio, el agua,el calcio, y cierto número de productos de desecho. Además, la excreción de potasio, ion hidrógeno, y otras cuantas sustancias resulta dificultada porque los riñones enfermos pierden capacidad de secreción tubular. La acumulación de estas sustancias en la sangre causa los síntomas e indicios de la uremia.

El riñón artificial

El riñón artificial es un aparato que elimina el exceso de iones y desechos que se acumulan en la sangre cuando se presenta una falla renal. La sangre es bombeada de una de las arterias del paciente a través de una serie de tubos bañados por una gran cantidad de líquido. Dicha tubería conduce luego la sangre nuevamente al paciente por medio de una vena. La tubería se construye por lo común de celofán, el cual es de alta permeabilidad a la mayoría de los solutos, pero relativamente impermeable a las proteínas–características perfectamente similares a las de los capilares. El líquido mencionado, que se renueva constantemente, es una solución de sal de concentraciones iónicas similares a las del plasma normal. El principio básico es simplemente el de la diálisis o difusión. Por ser permeable el celofán a la mayoría de solutos, al fluir la sangre a través de la tubería, las concentraciones de solutos tienden a equilibrarse en la sangre y en el líquido mencionado. De esta manera, si la concentración plasmática de potasio se encuentra en el paciente por encima del nivel normal, el potasio se difunde saliendo de la sangre y entrando al líquido preparado. De manera similar, los productos de desecho y los excedentes de otras sustancias se difunden a través de la tubería de celofán y quedan así eliminados del cuerpo.

Hasta hace poco tiempo se colocaba a los pacientes en el riñón artificial tan sólo cuando había razón para creer que su lesión renal era únicamente temporal, y que su recuperación se lograría si se mantenía vivo al paciente durante la falla renal temporal. Sin embargo, en los últimos años, los progresos técnicos les han permitido a muchos pacientes utilizar el riñón artificial varias veces por semana durante periodos ilimitados

de tiempo, y en tal forma logran mantenerse vivos y en posibilidad de cumplir sus funciones los pacientes aquejados de falla renal permanente, realizando muchos de ellos la diálisis en su propia casa.

La otra esperanza grande los pacientes que sufren de lesión renal permanente la constituye el trasplante de riñones. Aunque se han logrado importantes progresos, el problema principal lo sigue constituyendo el rechazo frecuente del riñón trasplantado, por parte del cuerpo que lo recibe (ver Capítulo 15).

Estructura del tracto gastrointestinal

Regulación del sistema gastrointestinal

La boca, la faringe, y el esófago
Masticación / Secreción de saliva / Deglución

El estómago
Motilidad gástrica / *Control de la evacuación gástrica* / *Vómito* / Secreciones gástricas / *Secreción de HCl* / *Secreción enzimática y digestión* / *Control de la secreción gástrica* / *Absorción por parte del estómago*

Secreciones pancreáticas
Secreción de bicarbonato/ Secreción enzimática/ Control de la secreción pancreática

Secreción de bilis
Control de la secreción biliosa

El intestino delgado
Motilidad / Estructura de la mucosa intestinal / Secreciones / Digestión y absorción / *Carbohidrato* / *Proteínas* / *Grasa* /*Vitaminas* / *Agua y sal*

El intestino grueso
Secreción y absorción / Motilidad / *Defecación* / *Constipación y diarrea*

12

Digestión y absorción del alimento

La función del sistema gastrointestinal (Figura 12-1), que comprende el tracto gastrointestinal (boca, esófago, estómago, intestinos delgado y grueso), las glándulas salivales, y parte del hígado y páncreas, es la de trasladar el alimento y el agua, del ambiente externo al interno, donde pueden ser distribuidos a las células del cuerpo por el sistema circulatorio. La mayor parte del alimento se toma en la boca en trozos grandes de materia, los cuales constan de sustancias de alto peso molecular tales como proteínas y polisacáridos que son incapaces de atravesar las membranas celulares. Antes que estas sustancias puedan ser absorbidas, deben desintegrarse en moléculas más pequeñas tales como aminoácidos y monosacáridos. Este proceso de desintegración, la *digestión*, es llevado a cabo por la acción del ácido y enzimas que se secretan hacia el interior del tracto gastrointestinal. Las moléculas pequeñas resultantes de la digestión cruzan las membranas de las células intestinales y entran a la sangre y a la linfa, proceso denominado *absorción*. Mientras se realizan estos procesos, las contracciones del músculo liso que tapiza las paredes del tracto gastrointestinal desplazan los contenidos luminales a través del tracto. Contra la creencia popular, el sistema gastrointestinal no es un órgano excretorio primordial para la eliminación de los desechos procedentes del cuerpo. Es cierto que algunas cantidades reducidas de ciertos productos finales, como son los productos degradados de la hemoglobina; se eliminan normalmente en las materias fecales, pero la eliminación de la mayoría de los productos finales

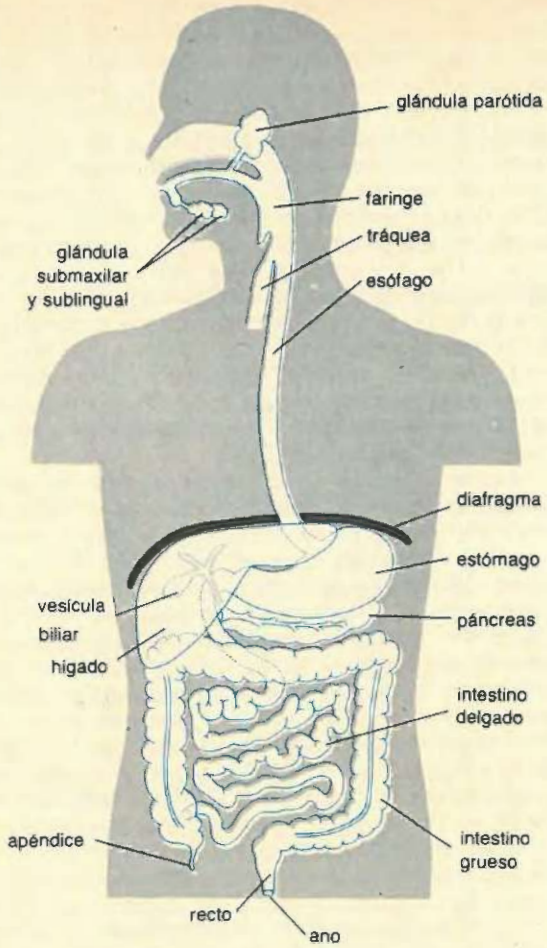


FIGURA 12-1
Anatomía del sistema gastrointestinal.

metabólicos (desechos) procedentes del ambiente interno no está a cargo del tracto gastrointestinal sino de los pulmones y riñones. Las materias fecales constan ante todo de bacterias y material ingerido que, a su paso por el tracto gastrointestinal, no logra ser digerido y absorbido, o sea, es material que desde el punto de vista técnico, nunca estuvo en el ambiente interno del cuerpo. En este capítulo estudiaremos cuatro aspectos de la función gastrointestinal: (*1*) secreción, (*2*) digestión, (*3*) absorción, y (*4*) motilidad (Figura 12-2). En el Capítulo 13 se estudiarán los mecanismos que controlan la distribución y utilización de los productos alimenticios absorbidos, como también el hambre y la sed.

Estructura del tracto gastrointestinal

El tracto gastrointestinal consta de un tubo de diámetro variable y 15 pies de longitud, que atraviesa el cuerpo, de la boca al ano. El lumen de este tubo, como el agujero de una rosquilla de dulce, se continúa con el ambiente externo, lo cual significa que sus contenidos técnicamente se hallan fuera del cuerpo. Este hecho es pertinente para la comprensión de algunas de las propiedades del tracto. Por ejemplo, la parte inferior del tracto intestinal está habitada por millones de bacterias vivas, la mayoría de las cuales son, en esta localización, inofensivas y aun benéficas, pero si las mismas bacterias entran a la sangre, como puede suceder a consecuencia de la ruptura del apéndice, son extremadamente lesivas y aun letales.

El tracto gastrointestinal tiene la misma estructura general en la mayor parte de su extensión, como el segmento de intestino que aparece ilustrado en la Fig. 12-3. Del esófago al ano, está rodeado de dos estratos de músculo liso, uno externo dotado de fibras orientadas de tal manera que forman láminas dispuestas en sentido longitudinal a lo largo del tubo, y uno interno de orientación circular. Un tercer estrato menor de músculo liso, la *muscularis mucosa*, se halla localizado entre la mucosa y la submucosa, y consta de fibras tanto longitudinales como circulares. Las contracciones de estos estratos de músculo liso ejercen presiones en los contenidos del lumen, haciendo así fluir el material. El estrato de células

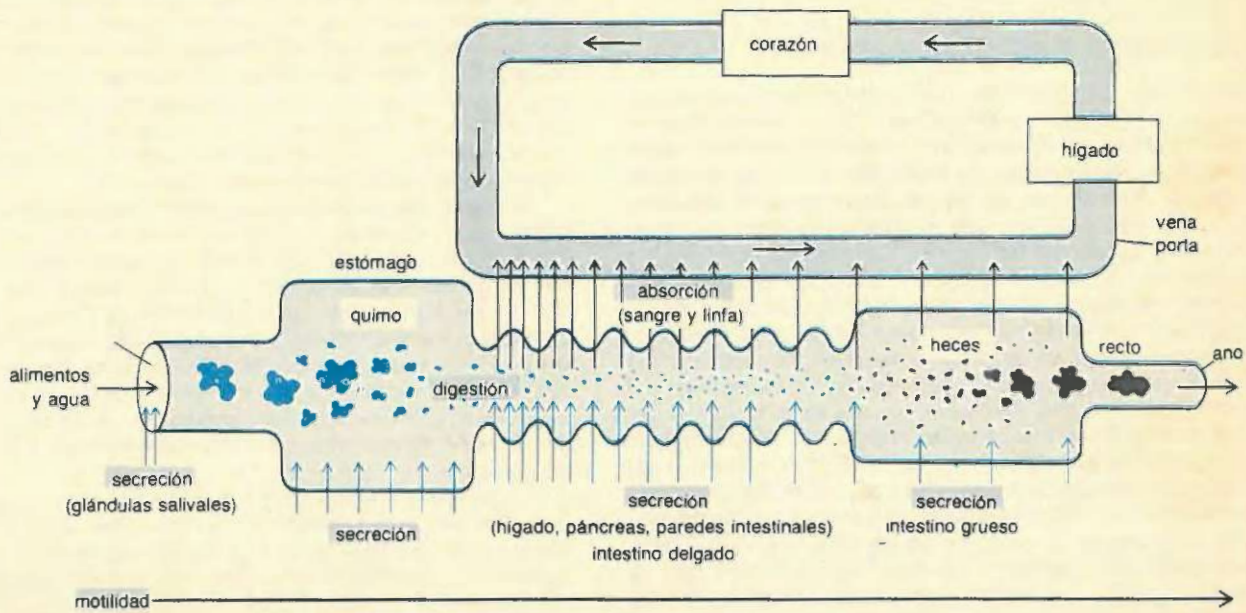


FIGURA 12-2
Resumen de la actividad gastrointestinal que comprende la motilidad, la secreción, la digestión y la absorción.

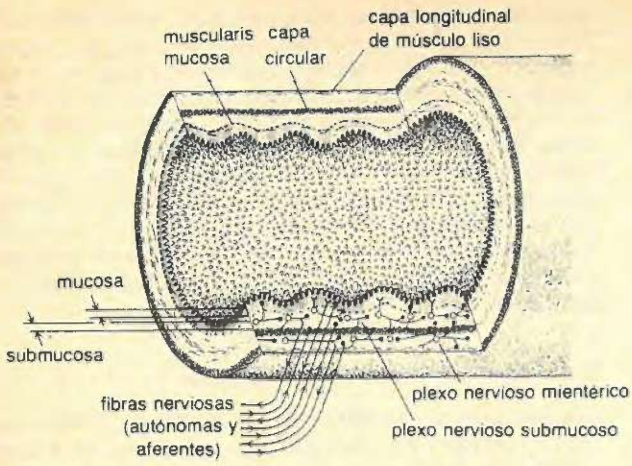


FIGURA 12-3
Anatomía de un segmento del intestino delgado.

que hay entre la mucosa muscularis y el lumen del tubo se denomina *mucosa*. Este estrato contiene la mayoría de las células de las glándulas exocrinas que secretan material al lumen, y las células epiteliales comprometidas en la absorción de material, del lumen al interior de los vasos sanguíneos y linfáticos, los cuales pasan a través de los estratos de la mucosa y de la submucosa. El estrato de células de la submucosa contiene grandes cantidades de tejido conjuntivo y algunas células de glándulas exocrinas, como también vasos sanguíneos y linfáticos. La superficie luminal del tubo no es, por lo general, plana y lisa sino altamente convoluta, dotada de muchas crestas y depresiones que incrementan en gran manera el área total de superficie disponible para la absorción. El grado de plegamiento varía en las diferentes áreas del tracto gastrointestinal, teniendo su máxima extensión en el intestino delgado.

Regulación del sistema gastrointestinal

La secreción glandular y la contracción del músculo liso son reguladas en el sistema gastrointestinal por nervios y hormonas. Las glándulas comprenden tanto el tipo endocrino como el exocrino. Algunas de las glándulas exocrinas se hallan fuera de las paredes del tracto gastrointestinal, especialmente las glándulas salivales, el hígado, y el páncreas, mientras otras se encuentran en los estratos de la mucosa y submucosa de la pared del tracto. Todas estas glándulas exocrinas secretan material a través de ductos que evacúan en el lumen del tracto gastrointestinal (Figura 12-4). Las glándulas endocrinas de la mucosa secretan hormonas en la sangre que fluye a través de los capilares de las paredes del tracto gastrointestinal; las hormonas viajan en la sangre venosa de regreso al corazón y retornan al tracto gastrointestinal a través del sistema arterial. Así, estas hormonas pueden afectar la actividad del músculo liso o la secreción glandular, en un área del tracto gastrointestinal que dista mucho del sitio en que se producen. Las tres hormonas grastrointestinales principales son la *gastrina* (secretada por el estómago), la *secretina*, y la *colecistoquinina* (estas dos últimas secretadas por el primer segmento del intestino delgado).

La actividad contráctil y secretoria del tracto gastrointestinal es regulada en gran parte por su propio sistema nervioso local. El tracto gastrointestinal tiene en sus paredes dos plexos nerviosos principales, el *plexo mientérico*, entre los estratos longitudinal y circular del músculo liso, y el *plexo nervioso submucoso*, en la submucosa (Figura 12-3). Estos dos plexos se encuentran a todo lo largo del tracto gastrointestinal, desde el esófago hasta el ano. Están compuestos de neuronas que forman uniones sinápticas con otras neuronas del plexo, o terminan en las regiones que rodean los músculos lisos y las glándulas. Muchos axones salen del plexo mienterio y hacen sinapsis con neuronas del plexo submucoso y viceversa, de tal manera que la actividad nerviosa de un plexo influye en la actividad del otro. Los axones de ambos plexos se ramifican abundantemente, y la estimulación eléctrica aplicada en un solo punto del plexo resulta conducir a la actividad eléctrica que asciende y desciende por el tracto gastrointestinal. De esta manera, la actividad iniciada en el plexo de la parte superior del intestino delgado puede afectar la actividad del músculo liso y glándulas del estómago, como también de la parte inferior del tracto intestinal.

Las fibras nerviosas procedentes tanto de las ramas simpáticas como de las parasimpáticas del sistema nervioso autónomo entran al tracto intestinal y hacen sinapsis con neuronas de los plexos nerviosos internos. Así pues, estas fibras autónomas (que denominaremos *fibras externas* para distinguirlas de los plexos internos) ejercen muchos de sus efectos en las glándulas y músculos del tracto gastrointestinal a través de los plexos internos. Con frecuencia, sin embargo, las fibras externas (especialmente las fibras simpáticas) pasan por el lado de los plexos y terminan en la vecindad inmediata de las células glandulares y del músculo liso vascular. El principal nervio autónomo que surte el tracto gastrointestinal es el *nervio vago*, que envía ramificaciones al estómago, intestino delgado, y parte superior del intestino grueso. Este nervio está compuesto de fibras parasimpáticas eferentes y de muchas fibras aferentes que provienen de los receptores y de los plexos nerviosos de la pared gastrointestinal.

Las vías aferentes del tracto gastrointestinal se complican asimismo por la presencia de los plexos externos. Las paredes del tracto continen numerosos receptores sensitivos, muchos de los cuales son terminaciones dendríticas de las neuronas del plexo interno, de tal manera que los potenciales de acción que surgen en ellas son conducidos directamente a los plexos internos. En algunos casos, la situación es similar a la de otras neuronas aferentes del cuerpo, en cuanto los receptores son las terminaciones de las neuronas cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios, fuera del tracto gastrointestinal. En estos casos, la información aferente salta los plexos internos y es conducida directamente al sistema nervioso central, a través del nervio vago.

El patrón general de los sistemas gastrointestinales de control puede observarse en el resumen de la Figura 12-5. El músculo liso y las glándulas exocrinas están bajo el influjo directo de tres vías eferentes: (*1*) nervios autónomos externos, (*2*) fibras nerviosas del plexo interno, (*3*) hormonas secretadas por el tracto gastrointestinal mismo. Las células de las glándulas endocrinas que secretan estas hormonas están controladas no sólo por estos mismos tres tipos de estímulo eferente, sino también por los cambios que se producen en la composición de los contenidos gastrointestinales, a los cuales responden en forma directa.

Estos estímulos nerviosos y hormonales constituyen las vías eferentes de los reflejos iniciados por los receptores del tracto gastrointestinal mismo o de otras partes del cuerpo. Los receptores gastrointestinales responden a los cambios que se producen en la composición química de los contenidos luminales y al grado de distensión de las paredes. Como se anotó anteriormente, la información procedente de estos receptores es conducida a los plexos internos, como también al sistema nervioso central. En el primer caso, todos los componentes

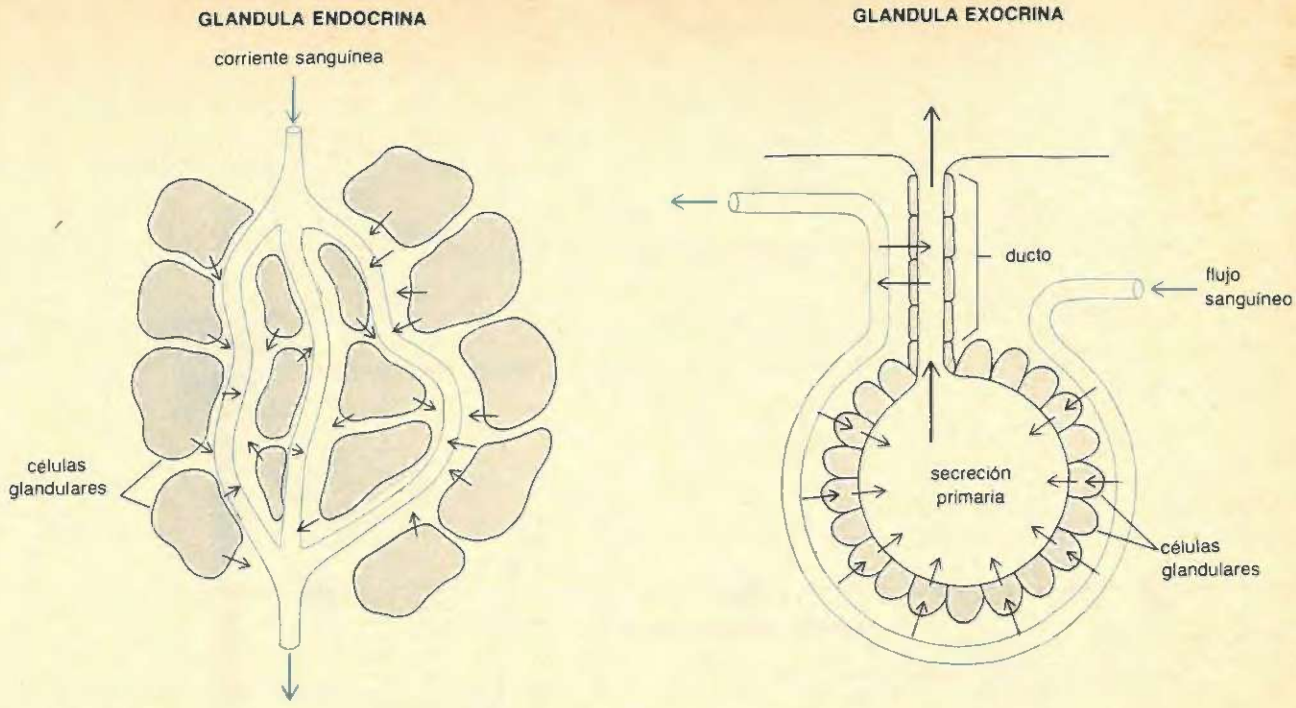


FIGURA 12-4
Estructura general de una glándula endocrina y de una glándula exocrina. Obsérvese que al desplazarse la solución secretada originalmente por las células de la glándula exocrina (secreción primaria) a lo largo del ducto, su composición puede ser alterada por el transporte o la difusión activa a través de las paredes de los ductos.

del arco reflejo se hallan localizados completamente dentro de las paredes del tracto gastrointestinal; éstos, denominados reflejos *cortos*, confieren al tracto un grado considerable de autorregulación. No debe hacerse, sin embargo, demasiado hincapié en esto dado que la mayoría de los reflejos gastrointestinales, iniciados por los receptores del tracto, tienen cierto grado de control del sistema nervioso central. Naturalmente, cuandoquiera que los reflejos son iniciados por receptores de fuera del tracto, por ejemplo, por la vista del alimento, el sistema nervioso central debe quedar implicado en la respuesta. De manera similar, las influencias conductistas complejas, por ejemplo, la emoción, operan a través del sistema nervioso central.

La boca, la faringe, y el esófago

Masticación

La función primordial de los dientes es la de partir y triturar trozos de alimento en fracciones suficientemente pequeñas para ser deglutidas. Los incisivos de una persona adulta pueden ejercer fuerzas de 25 a 30 libras, y los molares alcanzan a las 200 libras requeridas para triturar una nuez o sostener a un trapecista. La masticación prolongada del alimento en la boca, tan característica del hombre, no parece ser esencial para el proceso digestivo (muchos animales, como el perro y el gato, engullen su alimento en forma casi inmediata). Aunque la masticación prolonga el placer subjetivo del gusto, no altera, sin embargo, en forma apreciable la tasa de digestión y absorción del alimento. Por otra parte, el intento de deglutir un trozo de alimento demasiado grande para entrar al esófago puede llevar al atragantamiento si la pieza se ubica sobre la tráquea, cerrando así la entrada del aire a los pulmones. Un número sorprendente de muertes evitables ocurre cada año por ahogamiento, cuyos síntomas se confunden a menudo con los del ataque cardíaco repentino, de tal manera que no se hace intento alguno de despejar el conducto del aire. La acción rítmica de la masticación es una combinación de activación voluntaria y refleja de los músculos esqueléticos de la boca y de la quijada. En los animales a los cuales se les ha destruido la corteza cerebral, los movimientos rítmicos reflejos de la masticación siguen ocurriendo cuando el alimento llega a la boca.

Secreción de saliva

La saliva es secretada por tres pares de glándulas exocrinas, la parótida, la submaxilar y la sublingual (Figura 12-1). El agua representa el 99 por ciento del líquido secretado, consistiendo el 1 por ciento restante en diversas sales y unas cuantas proteínas. Las principales proteínas de la saliva son las *mucinas*, que contienen cantidades pequeñas de carbohidrato adherido a las cadenas laterales de aminoácidos de las proteínas. Al mezclarse con el agua, las mucinas forman una solución altamente viscosa denominada *mucus*. Las mucinas son también secretadas por las células glandulares localizadas a través del tracto gastrointestinal. En la boca, la solución acuosa del mucus humedece y lubrica las porciones alimenticias, permitiéndoles deslizarse fácilmente por el esófago al estómago. (Imagínese lo que sería bregar a deglutir una galleta seca.)

Otra proteína secretada por las glándulas salivales es la enzima *amilasa*, la cual cataliza la degradación de los polisacáridos en disacáridos. Aunque la amilasa salival inicia el proceso digestivo en la boca, el alimento no permanece allí por un tiempo suficiente para que ocurra una buena parte de la digestión; sin embargo, la amilasa continúa su actividad digestiva en el estómago hasta ser inhibida por el ácido clorhídrico que hay allí.

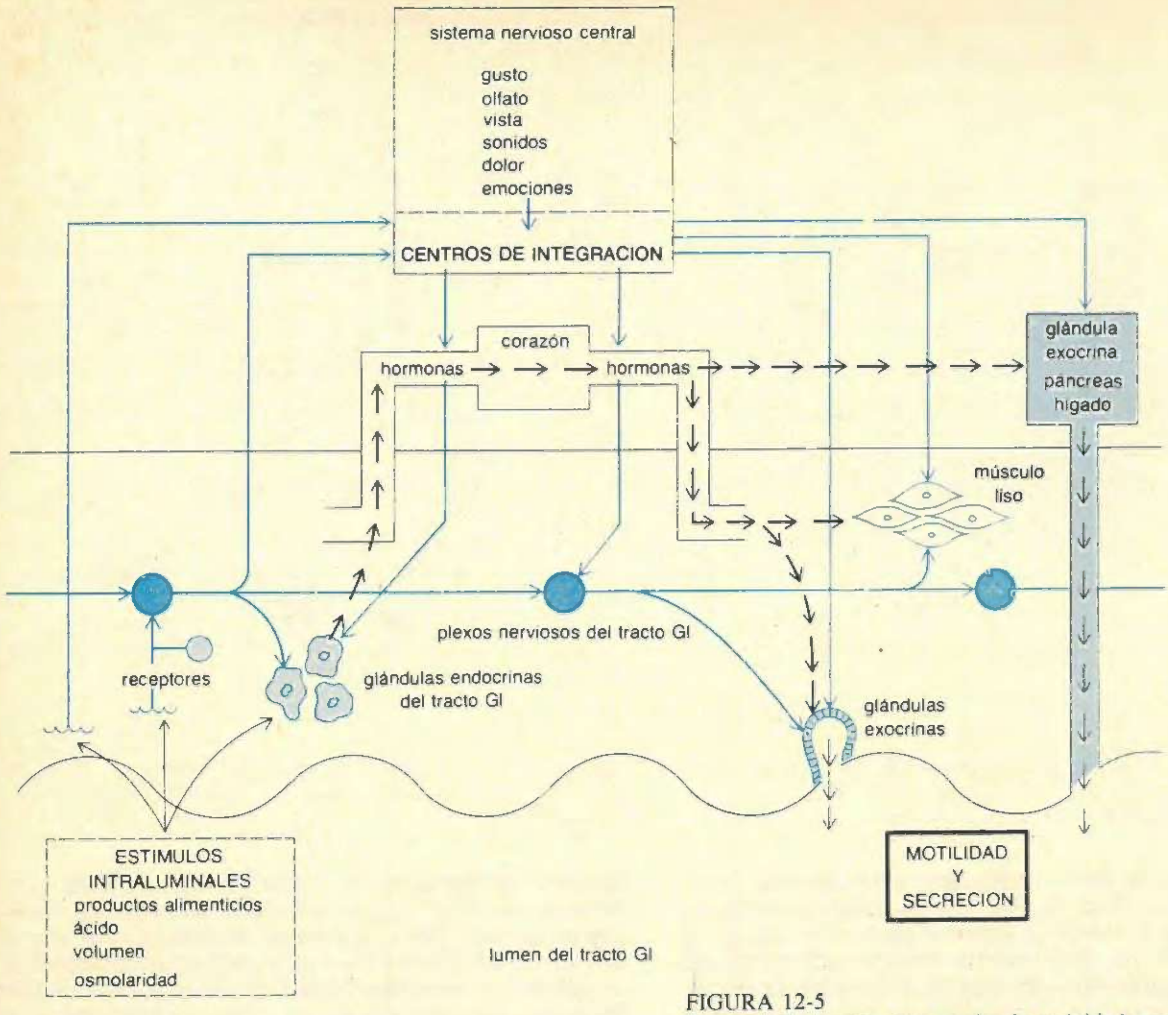


FIGURA 12-5
Resumen de las vías que regulan la actividad gastrointestinal.

Una tercera función de la saliva es la de disolver algunas de las moléculas de cada porción alimenticia; únicamente en tal estado de disolución pueden las moléculas reaccionar con los quimiorreceptores de la boca, dando así origen a la sensación del gusto (Capítulo 16).

La secreción de la saliva es controlada por los nervios autónomos que van a las glándulas. Las glándulas salivales están inervadas por ramas procedentes del sistema nervioso tanto simpático como parasimpático; sin embargo, a diferencia de su actividad antagonista ejercida en la mayoría de los órganos, ambos sistemas estimulan la secreción, aunque la rama parasimpática causa el máximo incremento en el volumen del líquido. Durante el sueño se secreta muy poca saliva. En el estado de vigilia, una tasa basal aproximada de 0,5 ml/min mantiene húmeda la boca. El alimento, al encontrarse en ésta, incrementa la tasa de secreción salival. En esta respuesta median las fibras nerviosas procedentes de los quimiorreceptores, y presionan los receptores de las paredes de la boca y la lengua. La masticación de goma o guijarros insípidos aumenta la tasa de secreción salival aunque tales objetos carezcan de sabor o valor nutritivo, dado que activan los receptores de la presión. Los receptores envían fibras al bulbo cerebral, en el cual se encuentra el centro integrador que controla la secreción salival. Los estímulos más fuertes de la secreción salival son las soluciones acidas, por ejemplo, los jugos de frutas y los limones, los cuales pueden causar una secreción máxima de 4 ml de saliva por minuto. La salivación iniciada por la vista, sonido u olor del alimento es muy leve en el hombre si se la compara con el aumento notable producido por dichos estímulos en los perros.

En el curso del día, se secretan de 1 a 2 litros de saliva, la mayor parte de la cual es deglutida. Las proteínas de la saliva son degradadas en aminoácidos por las enzimas digestivas del estómago y tracto intestinal, y los aminoácidos, sales y agua son absorbidos en la circulación. Este es un patrón típico para la mayoría de las secreciones del tracto gastrointestinal. Aunque en el curso del día pueden secretarse al interior del tracto grandes cantidades de líquido, la mayor parte es digerida y reabsorbida juntamente con su contenido de sales y proteínas. Si no se reabsorben estas secreciones, pueden perderse del cuerpo grandes cantidades de líquido y sal a través del tracto gastrointestinal.

Deglución

La deglución es un reflejo complejo iniciado cuando la lengua impele el bolo alimenticio hacia la parte posterior de la boca, donde son estimulados los receptores de presión de las paredes de la faringe. Estos envían impulsos aferentes al centro de deglución del bulbo, el cual coordina el proceso de deglución mediante impulsos eferentes enviados a los 25 músculos esqueléticos diferentes de la faringe, laringe, y parte inicial del esófago y a los músculos lisos del esófago inferior. Una vez iniciada la deglución, ésta no puede detenerse en forma

voluntaria aunque en ello intervengan los músculos esqueléticos. Este reflejo es una respuesta estereotipada total o nula, cuya coordinación total reside en el centro de deglución del bulbo. El reflejo de deglución constituye un ejemplo de reflejo desencadenado en el cual las respuestas múltiples se presentan en una secuencia temporal regular, predeterminada por las conexiones sinápticas del centro de coordinación.

Al desplazarse el bolo alimenticio hacia el interior de la faringe, se eleva el paladar blando y se recuesta contra la pared posterior de la faringe, sellando así la cavidad nasal e impidiendo que el alimento entre a esta área (Figura 12-6). El centro de deglución impide la respiración, levanta la laringe, y cierra la glotis (abertura que queda entre las cuerdas vocales), impidiéndole al alimento la entrada a la tráquea. Al impeler la lengua el alimento aún más hacia la parte posterior, hacia el interior de la faringe, el bolo presiona hacia atrás la epiglotis para cubrir la glotis cerrada. Es, sin embargo la obturación de la glotis, y no el plegamiento de la epiglotis, la que responde primordialmente de impedirle al alimento la entrada a la tráquea.

En el hombre, la tercera parte superior del esófago está rodeada de músculo esquelético; las dos terceras partes inferiores constan de músculo liso. En situación de reposo, la abertura que da al esófago está cerrada, y esta región del esófago constituye el *esfínter hipofaríngeo* (Figura 12-7). Los músculos esqueléticos de esta región están dispuestos de tal manera que cuando se hallan relajados, las tensiones elásticas pasivas de las paredes cierran el esfínter. El centro de deglución inicia la contracción de estos músculos, abriendo el esfínter hipofaríngeo y permitiéndole al bolo alimenticio entrar al esófago. Inmediatamente después de pasar el bolo alimenticio, se relajan los músculos del esfínter, se cierra éste, se abre la glotis, y se reanuda la respiración. La fase faríngea de la deglución dura aproximadamente 1 seg.

Una vez dentro del esófago, el bolo alimenticio es acarreado a lo largo de él por una onda de contracción que va a lo largo de las paredes del esófago, y se desplaza hacia el estómago. Tales ondas de actividad contráctil, producidas en los estratos musculares que rodean un tubo se denominan *ondas peristálticas* y se encuentran en diversas partes del cuerpo, incluyendo otros sectores del tracto gastrointestinal. Una onda peristáltica gasta aproximadamente un total de 9 seg para recorrer el esófago. El avance de la onda es controlado por nervios autónomos coordinados por el centro de deglución del bublo, a diferencia de las ondas peristálticas de otras partes del tracto gastrointestinal, que son coordinadas primordialmente mediante los plexos nerviosos internos. Si un bolo alimenticio voluminoso o pegadizo, por ejemplo, de mantequilla de maní, adhiere en tal forma que no se deja transportar por la onda inicial a lo largo del esófago, la dilatación de éste desencadena una segunda onda peristáltica de mayor poder, la cual se inicia sin movimiento alguno de la boca ni de la faringe. La distensión del esófago estimula asimismo, en forma refleja, el aumento de secreción salival. La combinación del aumento de líquido salival y ondas peristálticas repetidas desaloja el bolo atrapado. La deglución puede ocurrir mientras la persona se halla parada sobre su cabeza puesto que no es primordialmente la gravedad sino la onda peristáltica la que desplaza los contenidos del esófago hacia el estómago.

Los últimos 4 cm del esófago, antes de éste entrar al estómago, se denominan esfínter gastroesofágico. Anatómicamente, esta región no parece diferir de las adyacentes, pero su actividad funcional es diversa. Mientras no ocurra la deglución, este esfínter permanece tónicamente contraído, formando una barrera entre los contenidos del estómago y el esófago. La mayor parte del esófago se encuentra en la cavidad torácica y está sujeto a una presión intratorácica subatmosférica de -5 a -10 mm Hg. El estómago, que se encuentra debajo del diafragma, tiene, sin embargo, una presión interna ligeramente superior a la atmosférica de $+5$ a $+10$ mm Hg, debido a su comprensión por parte de los contenidos de la cavidad abdominal. De esta manera, sin el esfínter gastroesofágico, el gradiente de presión del estómago al esófago tendería a impeler los contenidos del estómago hacia el interior del esófago. Al empezar en el esófago la onda peristáltica, el esfínter gastroesofágico se relaja, permitiéndole así al bolo alimenticio, al momento de su llegada, la entrada al estómago. Después de pasar el bolo alimenticio al interior del estómago, el esfínter se contrae, resellando así la unión.

La capacidad del esfínter gastroesofágico para mantener una barrera entre el estómago y el esófago resulta favorecida por el hecho de encontrarse su última parte por debajo del diafragma, y estar sujeta a las mismas presiones de la cavidad abdominal que el estómago. Así pues, si se eleva la presión de la cavidad abdominal, por ejemplo, durante los ciclos de respiración o por razón de la contracción de los músculos abdominales, las presiones tanto de los contenidos del estómago como de este segmento del esófago se elevan conjuntamente, y no ocurre cambio alguno en el gradiente de

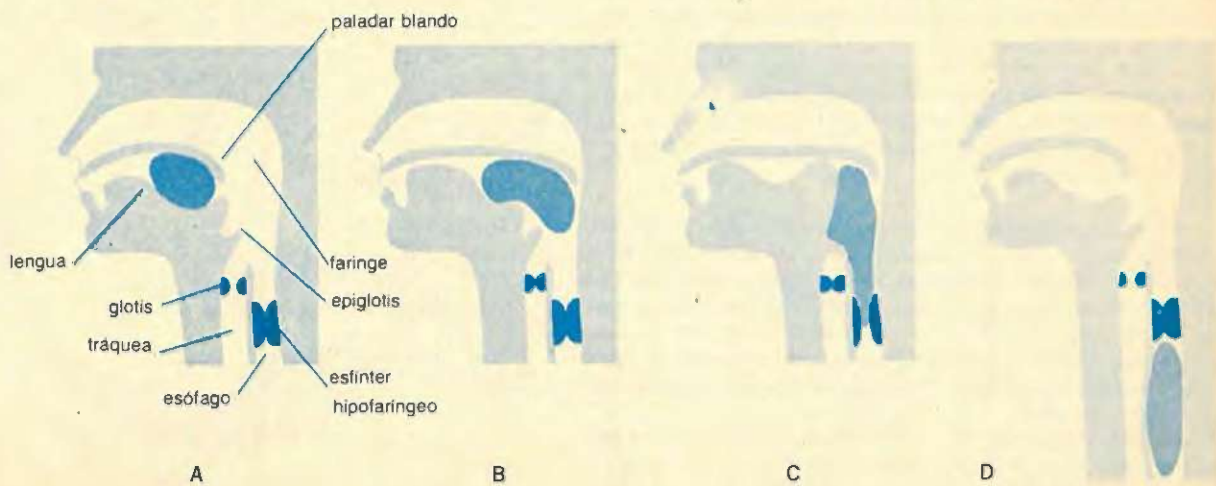


FIGURA 12-6
Movimiento del bolo alimenticio a través de la faringe y parte superior del esófago durante la deglución.

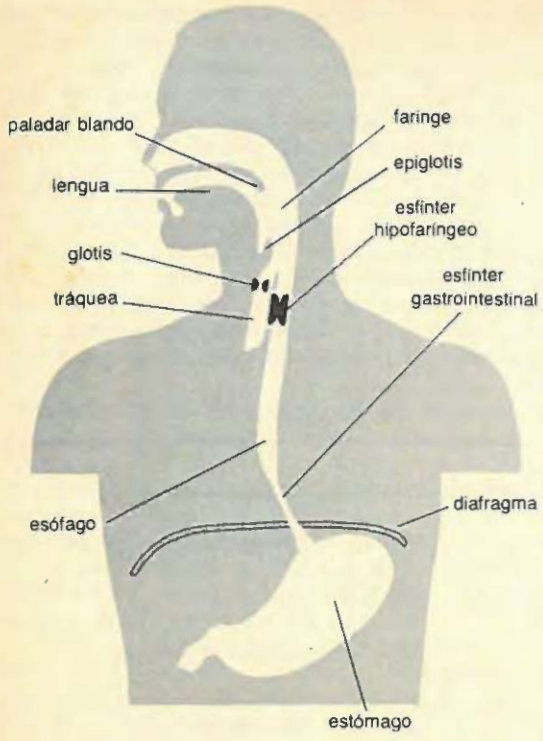


FIGURA 12-7
Anatomía de la boca, la faringe y el esófago.

presión que hay entre los dos. Durante la gestación, el crecimiento del feto aumenta la presión de los contenidos abdominales y desplaza el segmento terminal del esófago a través del diafragma, hacia el interior de la caja torácica. La barrera gastroesofágica deja de recibir por lo tanto la ayuda de los cambios producidos en la presión abdominal, y durante los últimos 5 meses de gestación hay cierta tendencia a las subidas de presión de la cavidad abdominal para impeler algunos de los contenidos del estómago hacia el interior del esófago que se halla encima. El ácido clorhídrico de los contenidos estomacales irrita las paredes del esófago, causando espasmos contráctiles del músculo liso, lo cual se experimenta en forma de dolor y se conoce generalmente como *acidez estomacal* la cual da la impresión de localizarse en la región cardiaca superior. Es frecuente que la acidez estomacal se reduzca en las últimas semanas de la gestación al descender el útero antes del parto, rebajando así la presión sobre los órganos abdominales. Un niño recién nacido no tiene segmento esofágico intraabdominal alguno y tiende por lo tanto a regurgitar.

En la situación anormal denominada *acalasia*, el esfínter gastroesofágico deja de relajarse, y toda una comida puede quedarse localizada en el esófago, entrando al estómago tan sólo muy lentamente. La dilatación del estómago origina dolor en el pecho que se confunde a menudo con un dolor proveniente del corazón. La acalasia parece ser el resultado de la lesión o ausencia del plexo nervioso del mienterio, ubicado en la región del esfínter gastroesofágico.

Además de los sólidos y semisólidos, en el curso normal de una comida se degluten tanto líquidos como aire (hasta en una cantidad de 500 ml). La mayor parte del aire no va más allá del esófago, de donde es eventualmente expulsado en el eructo. Parte del aire, sin embargo, llega al estómago y aun puede pasar al interior del intestino (100 ml/ día).

El estómago

El estómago es una cámara localizada entre el extremo del esófago y el principio del intestino delgado (Figura 12-8). El estómago secreta un ácido muy fuerte, el clorhídrico, y varias enzimas que juntamente con la amilasa salival inician el proceso de la digestión. El grado de digestión del alimento se limita, sin embargo, en el estómago a desintegrar las grandes partículas de alimento en una solución de moléculas y fragmentos individuales de grandes moléculas, la mayor parte de las cuales son todavía demasiado grandes para ser absorbidas. Esta mezcla de líquidos, partículas de alimento parcialmente digeridas, y enzimas, tiene la consistencia de una sopa espesa denominada *quimo*. La función más importante del estómago consiste en regular la tasa de entrada del quimo al intestino delgado, donde se realiza la mayor parte del proceso de digestión y absorción. Al faltar el estómago, una comida de proporciones normales de desplaza tan rápidamente a través del intestino delgado que solamente una parte del alimento tiene tiempo de ser digerido y absorbido.

Motilidad gástrica

El estómago vacío tiene un volumen aproximado de 50 ml, y su lumen es poco mayor que el del intestino delgado. La superficie del interior del estómago se halla notablemente replegada, formando crestas. Al llenarse con el alimento, el estómago se relaja y los pliegues se reducen; la tensión de las paredes y la presión intraluminal cambian pues tan sólo ligeramente.

Las paredes del estómago están rodeadas de los dos estratos de músculo liso que se encuentran en todo el tracto gastrointestinal, el estrato longitudinal externo y el estrato circular interno. Estos estratos musculares son relativamente ligeros alrededor del fondo (fundus) y del cuerpo, y más gruesos y fuertes en la parte inferior del estómago, el *antrum* (ver Figura 12-8). La evacuación de los contenidos estomacales depende primordialmente de la actividad contráctil de estos estratos de músculo liso.

El potencial de la membrana de las células longitudinales del músculo liso sufre oscilaciones rítmicas de unos 10 a 15 mV, las cuales se repiten a una tasa aproximada de tres por minuto. Conocido como *ritmo eléctrico básico*, su magnitud y tasa de propagación controlan la actividad mecánica de la

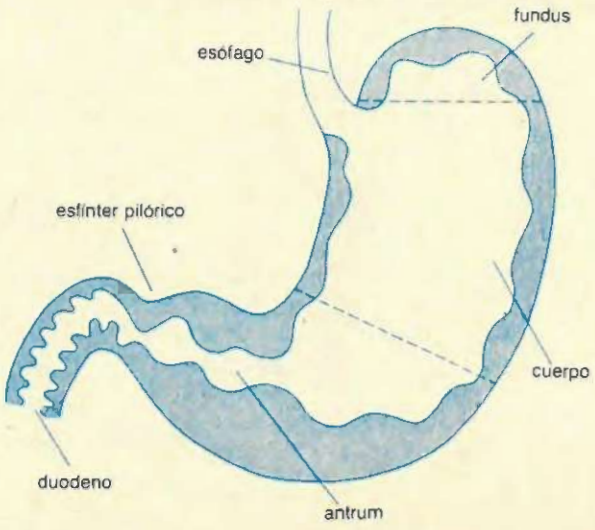


FIGURA 12-8
Anatomía del estómago.

pared estomacal. La oscilación del potencial de la membrana es iniciada por células marcapasos de la región contigua al sitio en que el esófago entra al estómago. Estos cambios producidos en los potenciales son conducidos luego a través de las uniones espaciosas que hay a lo largo del estrato longitudinal del músculo liso. Cuando, durante estos ciclos, se halla en su punto máximo la despolarización de la membrana, ocurren a menudo espigas de potencial de acción que se asocian con la contracción muscular. La propagación de la actividad eléctrica de onda lenta a lo largo del músculo liso longitudinal produce una onda peristáltica de contracción que se esparce a través del estómago desde el esófago hasta el intestino delgado. Las células circulares del músculo liso no presentan un ritmo eléctrico básico, pero dado que en estas células aparecen potenciales de acción que coinciden con los potenciales de acción del estrato longitudinal, debe existir alguna forma de conexión eléctrica entre los estratos, posiblemente a través de los plexos nerviosos internos.

En el estómago vacío, el ritmo eléctrico básico se encuentra continuamente activo, pero sólo en ocasiones es suficientemente grande la despolarización como para dar origen a espigas de potencial es de acción y a una onda resultante de contracción peristáltica. Más todavía, al presentarse, estas contracciones causan tan sólo una leve agitación en la pared. Al prolongarse el ayuno, crece más y más la magnitud de las contracciones estomacales. Estos cambios parecen tener la mediación del impulso parasimpático procedente de los centros cerebrales superiores, los cuales incrementan la sensibilidad de las células del músculo liso al ritmo eléctrico básico. Se han hecho intentos de correlacionar estas fuertes contracciones estomacales con la sensación de los calambres producidos por el hambre, pero tal correlación es, en general, escasa.

Durante la primera media hora que sigue a una comida, es muy débil la actividad peristáltica del estómago; después de esto, las ondas aumentan de intensidad, y ligeramente de frecuencia. Las ondas se inician en el esófago y avanzan, en forma de leve agitación, por la superficie del estómago a 1 cm/seg, aproximadamente. Al acercarse a la gran masa de músculo de las paredes del antrum, la onda se acelera alcanzando velocidades de 3 a 4 cm/seg. La mayor velocidad de conducción en el antrum significa que gran parte del músculo liso de esta región sufre una contracción intensa, en forma casi simultánea. Esta fuerte contracción antral es responsable de la evacuación del material del estómago al *duodeno* (primer segmento del intestino delgado). Por razón del tamaño del estómago y de la frecuencia de las contracciones, pueden avanzar simultáneamente por la superficie del estómago dos, y hasta tres ondas (Figura 12-9).

El *esfínter pilórico* es un anillo de músculo liso y tejido conjuntivo, ubicado entre el antrum terminal y el duodeno. Dado que, en situación de reposo, la presión que hay en el lumen del duodeno es igual o ligeramente superior a la del estómago, no hay normalmente gradiente de presión alguno que haga desplazar el material del estómago al duodeno. El esfínter pilórico ejerce tan sólo una ligera presión en la unión, y ordinariamente se encuentra abierto. Al llegar al antrum una fuerte onda peristáltica, se eleva la presión de los contenidos antrales, presionando así una parte del material al entrar al duodeno. Sin embargo, la contracción antral cierra también el esfínter pilórico, con el resultado de obligar la presión del antrum a la mayor parte de los contenidos antrales a regresar al interior del cuerpo del estómago, en tal forma que sólo pasan al duodeno cantidades reducidas. Las fuertes contracciones de la región antral constituyen la fuerza principal que actúa en la mezcla de los contenidos estomacales; en el cuerpo del estómago, sometido únicamente a débiles ondas peristálticas, se produce tan sólo una mixtión reducida.

Control de la evacuación gástrica La cantidad de material presionado a pasar del estómago al duodeno depende de la fuerza de contracción de los músculos antrales. Uno de los factores que influyen en esta contracción es la cantidad de alimento que haya en el estómago. La tasa de evacuación del

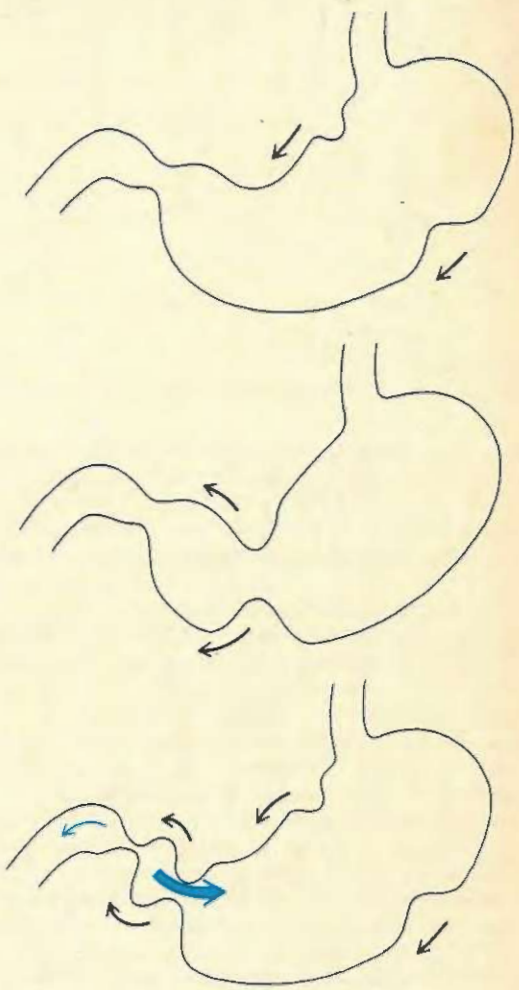


FIGURA 12-9
Las ondas peristálticas que pasan sobre el estómago vacían una pequeña cantidad de material dentro del duodeno. La mayor parte del material es impelida hacia atrás, al interior del antrum.

estómago es proporcional al volumen de material que, en cualquier momento dado, se encuentra en él. (Figura 12-10).

Es posible que en este efecto medie el plexo nervioso interno, o puede también tratarse de un efecto directo del estiramiento del músculo liso, que parcialmente despolariza la membrana, necesitando así el ritmo eléctrico básico menos despolarización para llegar al nivel de umbral, y desencadenar un potencial de acción que ha de conducir a la contracción. Además, los receptores de estiramiento presentes en las paredes del estómago influyen en la actividad del músculo liso mediante vías reflejas tanto cortas como largas.

El factor de control más importante en la evacuación gástrica no es el volumen gástrico, sin embargo, sino la composición química y la cantidad de quimo del duodeno. Cuando éste contiene grasa, ácido, o soluciones hipertónicas, o cuando se encuentra dilatado, la motilidad gástrica se inhibe en forma refleja. Estos reflejos son iniciados por los quimiorreceptores, osmorreceptores, y receptores de presión, loca-

lizados en las paredes del duodeno (Figura 12-11). Las vías eferentes son los nervios externos, los plexos nerviosos inter-

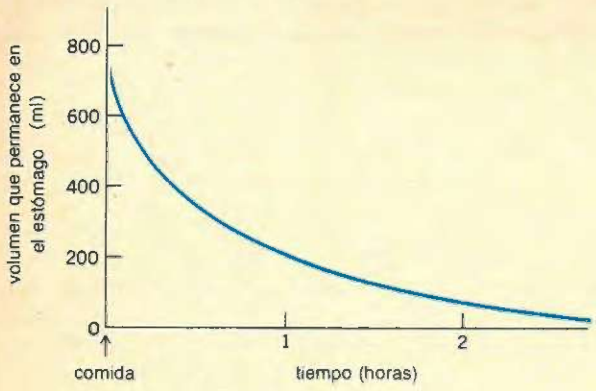


FIGURA 12-10
Tasa típica de evacuación del estómago en el duodeno.

nos, y un grupo de hormonas secretadas por ciertas células de la pared del duodeno. Se lograron aislar dos de tales hormonas, la *secretina* y la *colecistoquinina* (en forma abreviada CCQ), y se descubrió que eran proteínas pequeñas. Como se explicará en secciones subsiguientes, la secretina y la CCQ afectan la actividad contráctil de los músculos lisos y de la secreción glandular, no exactamente en el estómago sino en muchos otros sitios del sistema gastrointestinal. Sus efectos en el sistema gastrointestinal no son idénticos; algunos efectores responden mucho más fuertemente a una u otra de las dos hormonas. Estas dos hormonas son secretadas por células diferentes, distribuidas a lo largo del duodeno. El estímulo para la liberación de la secretina y de la CCQ es la composición química del quimo que entra al intestino, procedente del estómago. El único estímulo químico efectivo para la liberación de la secretina parece ser el ácido. Por el contrario, los productos de la digestión de proteínas y triglicéridos –ciertos aminoácidos y ácidos grasos de cadenas largas esenciales– son los estímulos más poderosos para la liberación de la CCQ. Los carbohidratos carecen de efectividad para la liberación de cualquiera de tales hormonas. Finalmente, muchos de los estímulos que liberan las hormonas duodenales estimulan también las células nerviosas del plexo nervioso interno que conducen a la inhibición nerviosa refleja de la motilidad gástrica. Esta vía completamente nerviosa se denomina *reflejo enterogástrico*. Examinemos más de cerca cada uno de estos reflejos hormonales y nerviosos.

La grasa contenida en el duodeno es el estímulo más poderoso para la inhibición de la motilidad gástrica. Parte de este efecto inhibitorio tiene la mediación de la CCQ, pero, dado que la actividad inhibitoria relativamente débil de la colecistoquinina no alcanza a explicar la magnitud de la inhibición que ocurre en presencia de grasa, deben liberarse asimismo otras hormonas duodenales cuya identidad no se ha logrado establecer aún. Cuando se hace lenta la evacuación gástrica, es menor la cantidad de grasa que entra al intestino por unidad de tiempo, dándoles así mas posibilidades a la digestión y a la absorción. El alto contenido de grasa de los huevos y la leche puede inhibir la evacuación gástrica hasta el punto de poderse encontrar en el estómago parte de la comida aun después de 6 horas. Por el contrario, una comida de carne y papas (proteínas y carbohidrato) puede evacuarse en 3 horas.

El ácido clorhídrico que secreta el estómago pasa al duodeno, donde, como veremos, es neutralizado por el bicarbonato de sodio que secreta el páncreas. El ácido no-

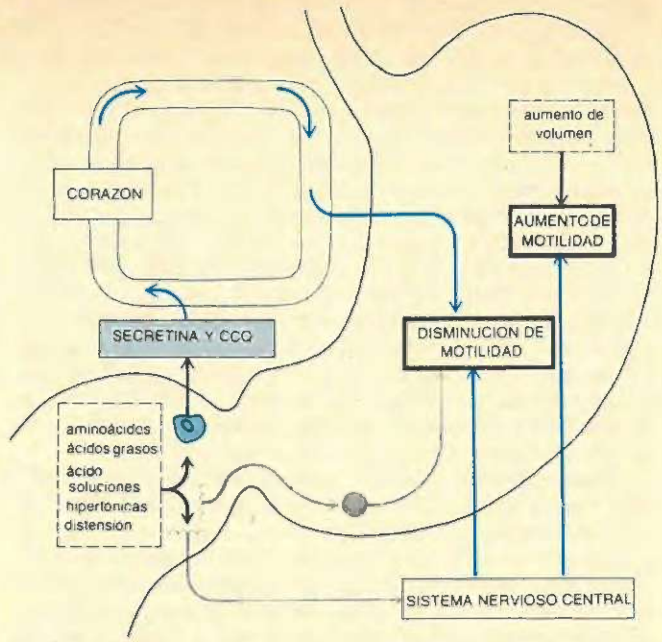


FIGURA 12-11
Resumen de las vías que controlan la motilidad gástrica.

neutralizado en el duodeno inhibe la evacuación de una cantidad adicional de ácido mediante el reflejo enterogástrico, como también por medio de la liberación de secretina.

Al ser digeridas las moléculas de proteína y almidón en el duodeno para formar grandes cantidades de moléculas de aminoácidos y glucosa, se eleva la osmolaridad. Si la tasa de absorción no guarda el ritmo a que se forman por digestión las moléculas osmólicamente activas, la osmolaridad del quimo llega a ser mayor que la de la sangre y pueden entrar al intestino, por osmosis, grandes cantidades de agua, causando así una reducción significativa del volumen sanguíneo. Es importante, por lo tanto, que la inhibición refleja de la evacuación gástrica por parte de las soluciones hipertónicas del duodeno reduzca, en el intestino, la tasa de formación de las moléculas osmóticamente activas, mediante la disminución de la cantidad de material disponible para la digestión. En tal respuesta media primordialmente el reflejo enterogástrico.

Además del control de la evacuación gástrica por parte del volumen gástrico y contenidos duodenales, la motilidad recibe el influjo de las fibras nerviosas externas que van al estómago, procedentes de los centros superiores del sistema nervioso. Emociones tales como la tristeza, depresión, y el miedo tienden a reducir la motilidad; la agresión y la ira tienden a aumentarla. Estas relaciones no son siempre predecibles, sin embargo, y las diferentes personas presentan diversas respuestas a estados emocionales aparentemente similares. El dolor intenso procedente de cualquier parte del cuerpo tiende a inhibir la motilidad gástrica. Estos efectos, en que median los nervios externos procedentes de los centros superiores del sistema nervioso, afectan generalmente no sólo el estómago sino también todo el tracto gastrointestinal. En la inhibición de la motilidad media la reducción de la actividad parasimpática y el incremento de la actividad simpática.

Vómito El vómito es la expulsión violenta de los contenidos del estómago y tracto intestinal superior, a través de la boca. Es un reflejo complejo coordinado por el centro del vómito, localizado en el bulbo, y va ordinariamente precedido de

intensa salivación, sudor, frecuencia cardíaca acelerada, y sensación de náuseas–factores todos característicos de una descarga general del sistema nervioso autónomo. El vómito empieza por una inspiración profunda, obturación de la glotis, y elevación del paladar blando. Los músculos abdominales y torácicos se contraen, elevando así la presión intraabdominal la cual es transmitida a los contenidos del estómago; el esfínter gastroesofágico se relaja, y la alta presión abdominal impele los contenidos del estómago a entrar al esófago. Cuando la presión es suficientemente alta, los contenidos del esófago son impelidos por el esfínter hipofaríngeo hacia la boca. El vómito va también acompañado de contracciones fuertes de la parte superior del intestino delgado, las cuales tienden a devolver parte de los contenidos intestinales al estómago.

El impulso propio del centro bulbar del vómito procede de cierto número de receptores repartidos en todo el cuerpo. Los estímulos principales son la estimulación táctil de la parte posterior de la garganta, por ejemplo, mediante la introducción de un dedo, la dilatación excesiva del estómago o del duodeno, altas presiones intracraneales, movimientos giratorios de la cabeza que produzcan desvanecimiento, y el dolor intenso, como también ciertos agentes químicos que operan sobre los quimiorreceptores del cerebro y partes superiores del tracto gastrontestinal. El vómito excesivo puede causar grandes pérdidas de líquidos y sales secretados, que normalmente deberían ser reabsorbidos. Esto puede originar una deshidratación grave, una perturbación en el equilibrio salino del cuerpo, y problemas circulatorios, a causa de la reducción del volumen plasmático.

1 Secreciones gástricas

Secreción de HCl El estómago del ser humano secreta aproximadamente 2 litros de solución de ácido clorhídrico por día. El ácido clorhídrico es un ácido fuerte que se disocia completamente en el agua en iones hidrógeno y cloruro. La concentración de iones hidrógeno en el lumen del estómago puede llegar a 150 mM (HCl isotónico), en comparación con la concentración sanguínea de ion hidrógeno que es de 0,00004 mM. La secreción del ácido no es absolutamente esencial para la función gastrointestinal, ya que la digestión y la absorción ocurren en el intestino delgado, sin contar con el estómago; sin embargo, el ácido cumple varias funciones que ayudan a la digestión. Un alto grado de acidez desvirtúa las proteínas y rompe los enlaces intermoleculares, destruyendo así el tejido conjuntivo y las células, al liberar las moléculas ionizadas que entran luego en solución. El ácido clorhídrico continúa así el proceso iniciado por la masticación, a saber, la reducción de las partículas grandes de alimento en partículas menores y moléculas individuales. Sin embargo, el ácido tiene relativamente poca capacidad de degradar las proteínas y polisacáridos en aminoácidos y glucosa. Una segunda función es la de dar muerte a la mayoría de las bacterias que entran juntamente con el alimento. Este proceso no es de una efectividad del 100 por ciento, y algunas bacterias vivas entran al tracto intestinal donde pueden continuar multiplicándose, especialmente en el intestino grueso. Muchas de estas bacterias son inofensivas; otras pueden liberar toxinas generadoras de enfermedades que llegan a la sangre, aun después de haber sido exterminadas las bacterias mismas (Capítulo 15). Una tercera función del ácido clorhídrico es la de activar algunas de las enzimas secretadas por el estómago.

El ácido clorhídrico es secretado por las células *parietales* ("que se hallan en las paredes") de las cavidades gástricas del cuerpo del estómago (Figura 12-12). Estas células tienen un número considerable de grandes mitocondrios, y sus membranas celulares están indentadas en la superficie luminal, formando de esta manera diminutos canales (*canalículos*) intracelulares que penetran profundamente en la céclula. Los canalículos amplían en gran manera el área de superficie de la célula, disponible para la secreción, y su distribución intracelular los coloca en estrecha asociación con los mitocondrios que producen la ATP (adenosina trifosfato) necesaria para el manejo de los sistemas de transporte activo, implicados en la secreción de los ácidos.

Se desconoce el mecanismo molecular de la secreción de ácidos. Los iones hidrógeno deben desplazarse contra un elevado gradiente de concentración, siendo la concentración de iones hidrógeno del lumen del estómago hasta 3 millones de veces mayor que la de la sangre. Los iones cloruro son transportados en forma activa pero contra un gradiente de concentración mucho menor, ya que su concentración es en el lumen del estómago sólo 1,5 veces la de la sangre aproximadamente. Los dos iones parecen ser tansportados en forma activa por bombas diferentes de la membrana luminal de la célula parietal. La enzima anhidrasa carbónica, similar a la enzima de los glóbulos rojos, se halla presente en la mucosa gástrica, y de ella se cree que está comprometida en la secreción del ácido, probablemente a través de la vía general que aparece ilustrada en la Figura 12-13. Cuandoquiera que se forma un ácido, se forma también una cantidad equivalente de base. En este caso, la base es el ion bicarbonato que entra a la sangre. La sangre venosa que sale del estómago es, por lo tanto, más alcalina que la sangre arterial que entra al mismo, por razón de su mayor concentración de bicarbonato y su concentración inferior de ion hidrógeno. Cuandoquiera que, por causa del vómito, se presenta una pérdida considerable de contenidos de ácidos del estómago, la sangre puede hacerse cada vez más alcalina, requiriendo por lo tanto ajustes en el equilibrio de los ácidos y bases del cuerpo por parte de los riñones y pulmones. En condiciones normales, la secreción de ácidos produce poco cambio en el equilibrio de los ácidos y bases del cuerpo porque el páncreas secreta al duodeno una cantidad de bicarbonato igual a la que libera en la sangre el estómago.

Secreción enzimática y digestión Aunque en las secreciones gástricas se han detectado varias enzimas diferentes, las únicas de algún efecto significativo en el proceso normal de la digestión son las enzimas proteolíticas denominadas *pepsinas*. Se han logrado aislar de la mucosa gástrica humana por lo menos siete pepsinas diferentes. Estas enzimas son de actividad similar y se las denominará simplemente pepsinas. La pepsina es secretada por las células principales, las cuales contienen numerosos gránulos de zimógeno (Figura 12-12). El ácido es secretado únicamente por las glándulas del cuerpo del estómago, pero la pepsina es secretada tanto por las glándulas gástricas del cuerpo como por las glándulas pilóricas del antrum.

La pepsina es secretada en una forma inactiva denominada *pepsinógeno*, el cual se convierte en pepsina por desdoblamiento de un fragmento pequeño de la molécula. El ácido clorhídrico del estómago inicia este proceso, y una vez formada la pepsina, puede actuar sobre otras moléculas de pepsinógeno para formar más pepsina. En esta forma, una cantidad reducida de pepsina opera de manera autocatalítica con el objeto de activar una cantidad mayor de pepsina.

La pepsina cataliza el desdoblamiento de enlaces entre tipos particulares de aminoácidos de las cadenas proteicas. Los productos de la digestión de pepsinas son primordialmente fragmentos pequeños de péptidos compuestos de va-

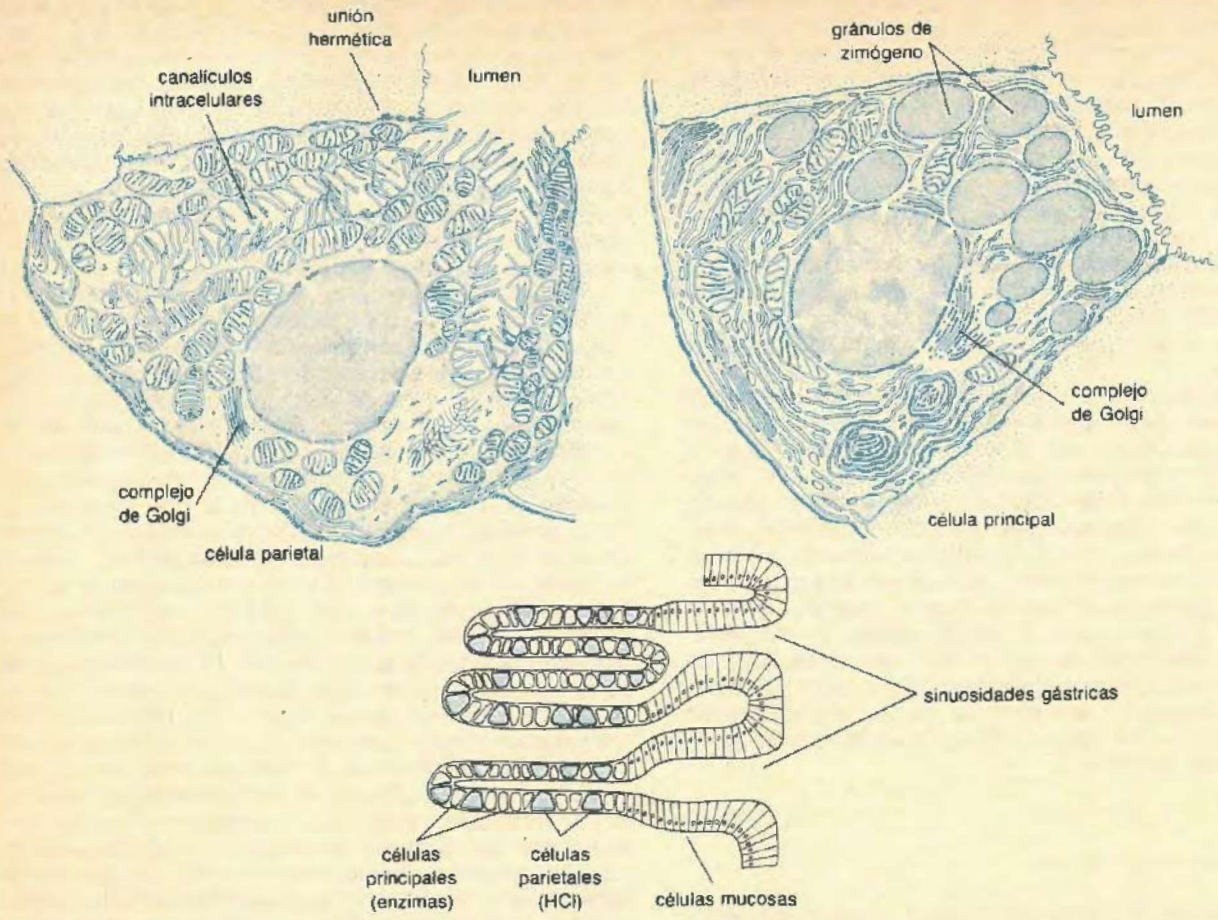


FIGURA 12-12
Estructura de las células parietales y principales y su localización en las glándulas gástricas (*Adaptado de Ito.*)

rios aminoácidos. Como veremos, estos fragmentos constituyen uno de los principales estímulos químicos que controlan la producción de ácido clorhídrico y secreción pancreática. La pepsina es activa solamente en un ambiente que tenga la alta concentración de ion hidrógeno suministrada por el ácido clorhídrico del estómago. En el duodeno, donde el ácido estomacal es neutralizado por los iones bicarbonato provenientes del páncreas, la pepsina es inactiva.

La capacidad del ácido y la pepsina para degradar las partículas alimenticias depende de su entrada en contacto con el alimento del estómago. En éste es poca la mixtión de alimento sólido, antes de su llegada al antrum, donde las fuertes ondas peristálticas comprimen y mezclan los contenidos. El alimento del cuerpo del estómago permanece como masa semisólida cuya sola superficie es atacada por el ácido y la pepsina, quedando el interior de la masa libre de ácido. Por otra parte, aunque la amilasa salival es inactivada por el ácido clorhídrico, puede continuar actuando sobre el almidón durante largos períodos de tiempo por hallarse dentro del bolo, a donde no ha llegado aún el ácido. Las bacterias del mismo sitio pueden escapar asimismo a la acción esterilizante del ácido clorhídrico.

Control de la secreción gástrica Las secreciones estomacales de ácidos y enzimas varían generalmente en forma paralela. La mayoría de los factores, descritos más adelante, que estimulan la secreción del ácido, estimulan asimismo la secreción enzimática.

Cuando no hay alimento en el estómago, la secreción ácida ocurre a una tasa basal aproximada de 0,5 ml/ min. Después de una comida aumenta considerablemente la tasa de secreción ácida, llegando a valores máximos de 3 ml/ min aproximadamente. La Figura 12-14 ilustra el aumento característico que se presenta en la secreción ácida después de una comida, y su caída después de un período de horas. Por razones que explicaremos a continuación, la concentración del ácido estomacal disminuye inmediatamente después de una comida, y se eleva luego al declinar la tasa de secreción ácida.

Fase cefálica El aumento de secreción ácida empieza aun antes de llegar el alimento al estómago. Esto se denomina *fase cefálica* de la secreción gástrica. La vista, el olfato, y el gusto contribuyen todos a la estimulación, mediando en ello las fibras nerviosas parasimpáticas que van al estómago a través del nervio vago. Los factores del sistema nervioso central diferentes de los que normalmente se asocian con el proceso de la comida (tales como las emociones) pueden estimular asimismo la secreción a través de esta vía.

Fase gástrica El alimento que se hace llegar al estómago directamente a través de un tubo provoca un aumento en la secreción ácida y enzimática, dependiendo la cantidad, de la composición química del alimento y de su volumen. La estimulación química de la secreción gástrica tiene la mediación de una hormona, la *gastrina*, liberada por células localizadas en las paredes del segmento terminal del estómago.

La gastrina es la tercera de las hormonas gastrointestinales principales y, como la secretina y la CCQ, tiene múltiples sitios de acción a través del sistema gastrointestinal. Por ser

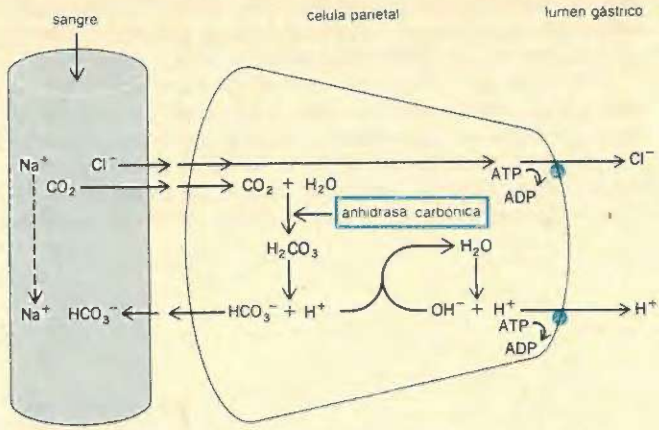


FIGURA 12-13
Secreción de HCl por parte de las células parietales y liberación de iones bicarbonato en la sangre.

los últimos cinco aminoácidos de la CCQ idénticos a los de la gastrina, unos y otros son capaces de ligarse a los mismos sitios receptores del tracto gastrointestinal; por lo tanto, la CCQ presenta una actividad débil de apariencia de gastrina, y la gastrina tiene una actividad débil de apariencia de CCQ. Sin embargo, puesto que la afinidad de las hormonas respecto de un sitio receptor dado es determinada por los aminoácidos restantes de sus estructuras respectivas, la magnitud de la respuesta producida en cualquier sitio difiere de la una a la otra. Por ejemplo, como veremos, la CCQ es respecto de la secreción pancreática, un estimulante más fuerte que la gastrina.

Además de la capacidad de estimular la secreción estomacal de ácido clorhídrico, la gastrina tiene también la de estimular la contracción del músculo liso del esfínter gastroesofágico. En esta forma, al mismo tiempo que la gastrina está estimulando la secreción ácida, ayuda a impedir la entrada del ácido al esófago. Los pacientes a quienes se les ha extraído la parte inferior del estómago (por ejemplo, por razón del cáncer), tienen a menudo un aumento de incidencia de acedía (irritación del esófago causada por el ácido) a causa de la pérdida de gastrina y de su capacidad de mantener cerrado el esfínter esofágico.

El principal estímulo químico para la liberación de gastrina es la presencia de proteínas en el alimento que entra al estómago. La proteína intacta es, sin embargo, mucho menos efectiva que los fragmentos de péptidos producidos por la acción de la pepsina en estas proteínas. Además, el alcohol y la cafeína (presente en el café, té, y bebidas de cola) son estímulos de gran poder, respecto de la liberación de gastrina y, por lo tanto, de la secreción ácida. Un coctel que preceda al almuerzo, y un plato de sopa, o sea, caldo de proteínas, que anteceda al plato principal, estimulan ambos la secreción ácida y preparan el estómago para la comida de fondo. Por otra parte, la ingestión de grandes cantidades de alcohol y café, en ausencia de alimento, produce una secreción de ácido muy concentrada que puede irritar los tapizados del esófago, estómago y duodeno. Además de estos estímulos químicos, se libera asimismo gastrina, en respuesta a la estimulación de las fibras parasimpáticas de los nervios del vago que van al estómago.

Debe hacerse hincapié en que la gastrina no constituye la única vía común final para la estimulación de la secreción ácida. La distensión de la región parietal del estómago o la estimulación de la parte del vago que va a la región parietal intensifica la secreción ácida, independientemente de la liberación de gastrina. Un resumen de las vías que controlan el aumento de secreción mediante la fase gástrica de la secreción ácida aparece en la Figura 12-15.

¿Hay algún influjo inhibitorio que opere en la secreción ácida durante la fase gástrica? Evidentemente una reducción de cualquiera de los estímulos que causan la secreción ácida ha de reducir la secreción. Todos los estímulos anteriormente mencionados decrecen al evacuar el estómago sus contenidos en el duodeno. Además, el ácido mismo es un fuerte inhibidor de la secreción ácida. Una concentración alta de iones hidrógeno inhibe directamente la secreción gástrica, reduciendo la cantidad de gastrina disponible para estimular

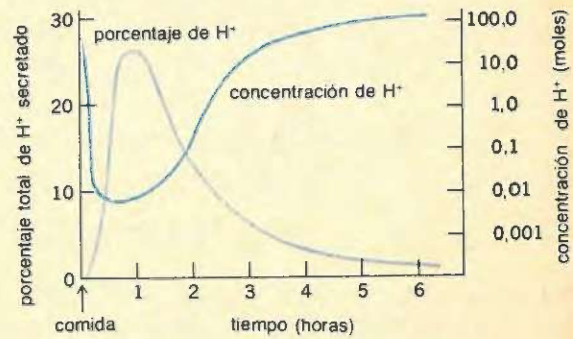


FIGURA 12-14
Cambios producidos en la secreción y concentración de ion hidrógeno en el estómago, después de una comida.

la secreción ácida. En la Figura 12-14, el aumento de secreción ácida que sigue a una comida, aparece juntamente con los cambios que se producen en la concentración estomacal de ion hidrógeno. Antes de entrar el alimento al estómago, la concentración de ion hidrógeno es alta e inhibe la liberación de gastrina. Cuando el alimento entra al estómago, disminuye la concentración de ion hidrógeno, suspendiendo así la inhibición de la liberación de gastrina y, por ende de la secreción ácida. ¿Por qué se reduce la concentración de ion hidrógeno y permanece baja durante algún tiempo, a pesar del aumento de secreción ácida? El alimento, y particularmente las proteínas, amortiguan los iones hidrógeno, los cuales se combinan con los grupos carboxilo ionizados y con los grupos amino no-ionizados de las moléculas proteicas, desplazándolos así de la solución y rebajando la concentración de iones hidrógeno libres. La secreción ácida continúa mientras la gastrina no sea inhibida por una elevación de la concentración de ion hidrógeno. Al secretarse más y más ácido, se agota la capacidad de amortiguación de las proteínas del alimento, y empieza a crecer la concentración de ion hidrógeno, inhibiendo así la liberación de gastrina y suspendiendo la secreción ácida. Así pues, por dos razones, la cantidad total de ácido secretado durante una comida es directamente proporcional a la cantidad de proteínas de la comida: (1) cuanto mayor es la cantidad de proteína, tanto mayor es la capacidad de amortiguación, y así, tanto mayor la cantidad de ácido que puede secretarse sin aumentar considerablemente la concentración de ion hidrógeno ni inhibir la liberación de gastrina; (2) cuanto mayor es el contenido proteico de la comida, tanto mayor es el número de fragmentos de péptidos que se forman, los cuales estimulan directamente la liberación de gastrina.

Fase intestinal La secreción gástrica, como la motilidad gástrica, es inhibida por los reflejos iniciados en el duodeno. En esta forma, la distensión, las soluciones hipertónicas, los

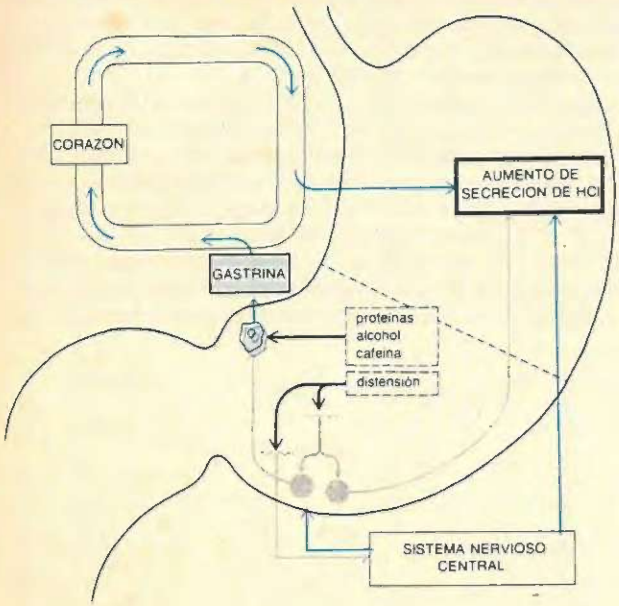


FIGURA 12-15
Vías que regulan el aumento de secreción ácida en el estómago.

ácidos grasos, los aminoácidos, y el ácido del duodeno, todos ellos inhiben la secreción gástrica. Las vías (Figura 12-16) son las mismas que inhiben la motilidad: los nervios internos y externos, y la secretina y CCQ[1] de las hormonas duodenales. Así pues, durante la fase intestinal de la actividad gástrica, al pasar el quimo al duodeno, éste inicia los reflejos que reducen la secreción ácida y la evacuación gástrica, dando tiempo a la digestión y absorción intestinal.

Ulceras Dada la alta concentración del ácido y enzimas proteolíticas que secreta el estómago, sorprende por supuesto el hecho de no digerirse el estómago a sí mismo. Varios factores protegen las paredes del estómago y del duodeno. La superficie de la mucosa está tapizada de células que secretan un moco ligeramente alcalino, que en la superficie del estómago del hombre forma un estrato de 1,0 a 1,5 mm de espesor. El contenido proteico del moco y su alcalinidad tienden a neutralizar los iones hidrógeno del área inmediata del estrato celular epitelial, formando así una barrera química entre los contenidos altamente ácidos del lumen, y la superficie celular. Además, las membranas celulares que tapizan el estómago tienen una permeabilidad muy baja a los iones hidrógeno, lo cual les impide la entrada a la mucosa subyacente. Más todavía, las superficies laterales de las células epiteliales que están cerca al lumen se hallan unidas por uniones herméticas (Figura 12-12), de tal manera que entre unas y otras células no queda un espacio por el cual pueda difundirse el material, del lumen a la mucosa. Finalmente, las células de la mucosa epitelial que tapizan las paredes del estómago son reemplazadas continuamente durante un período de 1 a 3 días, mediante división celular. El estrato de la mucosa, las membranas celulares, y la sustitución celular son todos factores que contribuyen a mantener una barrera entre los contenidos del lumen y los tejidos subyacentes.

Sin embargo, en algunas personas, estos mecanismos protectores resultan inadecuados, y se presentan erosiones (*úlceras*) de la mucosa gástrica o duodenal. Si es suficientemente grave, la úlcera puede lesionar los vasos sanguíneos subyacentes y causar una hemorragia que desangra en el lumen. Ocasionalmente, la úlcera puede penetrar a toda la

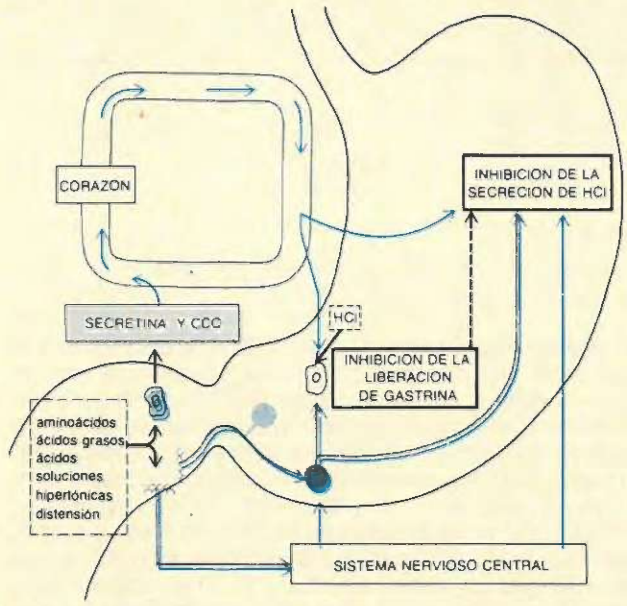


FIGURA 12-16
Vías que inhiben la secreción de HCl. Todas, excepto el efecto local del HCl sobre la liberación de gastrina, están implicadas en la fase intestinal de la secreción gástrica. La inhibición de la liberación de gastrina disminuye la secreción de HCl.

pared, filtrándose así los contenidos luminales a la cavidad abdominal. En la autopsia, aproximadamente el 10 por ciento de la población de los Estados Unidos resulta con úlceras, las cuales son alrededor de 10 veces más frecuentes en las paredes del duodeno que en el estómago mismo.

¿Qué causa la ruptura de esta barrera y la formación de las úlceras? No se sabe. En cierta enfermedad poco común, el estómago secreta cantidades enormes de ácido, en forma continua, y el paciente resulta con gran cantidad de úlceras en el esófago y el duodeno. La alta secreción ácida parece ser el resultado de un tumor en el páncreas, una de cuyas hormonas se asemeja a la gastrina. Sin embargo, muchos pacientes que sufren de úlcera resultan tener tasas normales o subnormales de secreción ácida. Un factor genético parece contribuir a la formación de úlceras, puesto que es frecuente encontrarlas en muchos miembros de una misma familia. Se ha considerado con frecuencia que la tensión emocional y la preocupación son factores que contribuyen al respecto. Se sabe que las emociones influyen en la motilidad y secreción gástricas a través de los nervios autónomos, y el corte de los nervios del vago contribuye al alivio de algunos pacientes de úlcera, pero no de todos.

El dolor asociado con las úlceras resulta probablemente de la irritación de las fibras nerviosas y células del músculo

[1] La CCQ inhibe la secreción gástrica, a pesar de su similitud química con la gastrina, porque cuando se liga a los sitios receptores destinados a la secreción ácida del estómago, le impide a la gastrina, que es una hormona más poderosa, combinarse con los mismos sitios receptores.

liso, las cuales se encuentran expuestas en la región de la herida de la úlcera y puede obedecer asimismo al aumento de tensión de las paredes, originado en los espasmos contráctiles de los músculos lisos irritados por el ácido. El dolor causado por una úlcera duodenal se suaviza frecuentemente a continuación de una comida, la cual amortigua el ácido secretado por el estómago e inhibe el paso del ácido, del estómago al duodeno. El dolor tiene su máxima intensidad en las primeras horas de la mañana, cuando el ácido está entrando al duodeno sin amortiguación alguna.

Absorción por parte del estómago Es muy poco el alimento que, por absorción, pasa del estómago a la sangre. No existen en las paredes del estómago sistemas especiales de transporte para las sales, aminoácidos, y azúcares, como los que se encuentran en el intestino, y la mayoría de los productos de la digestión que se hallan en el estómago son voluminosos, altamente cargados, e ionizados, de tal manera que no pueden difundirse a través de las membranas celulares. Los lípidos del alimento que llegan al estómago no son solubles en el agua y tienden a separarse en grandes gotas que no se mezclan con los contenidos ácidos del estómago. Dado que es poca la cantidad de este líquido que entra en contacto con las membranas que tapizan el estómago, es poca la absorción.

Varias clases de moléculas, sin embargo, pueden ser absorbidas directamente por el estómago. Un ejemplo notable lo constituye el alcohol, CH_3CH_2OH. El alcohol es soluble en el agua, pero dado que no es ionizado, tiene también cierto grado de solubilidad en los lípidos, lo cual le permite difundirse a través de las membranas de los lípidos, y alcanzar la corriente sanguínea a través de las paredes del estómago. Aunque el alcohol es absorbido del estómago, lo es más rápidamente del tracto intestinal, el cual tiene, en sus membranas, una mayor área de superficie disponible para la absorción. Según esto, un vaso de leche bebido antes de un coctel, o la inmersión de queso y los pasabocas de alto contenido graso inhiben la tasa de evacuación gástrica mediante los reflejos procedentes del duodeno y reduce la tasa de absorción del alcohol, sin anularla.

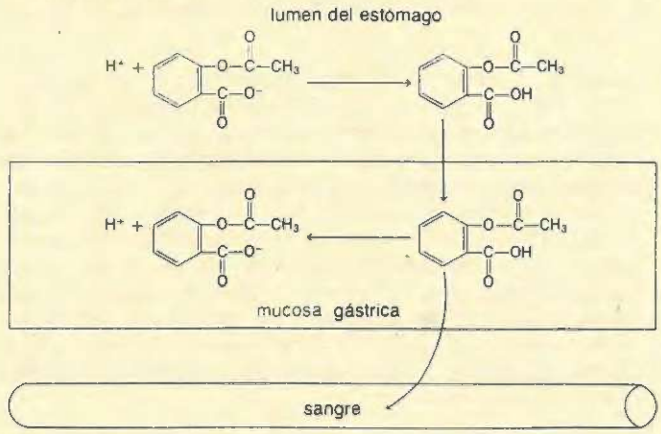


FIGURA 12-17
Absorción de un ácido débil (aspirina) por parte del estómago.

Los ácidos débiles, y más especialmente el ácido acetilsalicílico (la aspirina), son también absorbidos directamente a través de las paredes del estómago. Un ácido débil se ioniza completamente en soluciones de concentración baja de ion hidrógeno y, en su forma ionizada, es incapaz de difundirse a través de las membranas celulares. En el ambiente de alta acidez estomacal, sin embargo, un ácido débil se convierte casi totalmente en su forma no ionizada, la cual es soluble en los lípidos y puede cruzar la membrana celular. La Figura 12-17 ilustra la absorción de la aspirina. Llegado al ambiente celular de baja acidez, el ácido débil se ioniza nuevamente, liberando un ion hidrógeno que tiende a hacer más ácido el interior celular. Por lo tanto, si en poco tiempo entra suficiente ácido débil, la acidez intracelular puede elevarse suficientemente como para lesionar la célula. Aunque la mayor parte de la gente presenta pocos efectos patológicos causados por la dosis normal de aspirina, pueden encontrarse cantidades pequeñas de sangre en el estómago de la mayoría de los individuos después que han tomado aspirina, y ésta puede producir en algunos de ellos hemorragias intensas. Dado que el alcohol incrementa la secreción ácida, la combinación de la aspirina y el alcohol aumenta la lesión a la mucosa gástrica.

Secreciones pancreáticas

El páncreas, localizado exactamente debajo del estómago, es una glándula mixta que contiene tanto partes endocrinas como exocrinas. Las células endocrinas secretan a la sangre las hormonas insulina y glucagón (que se explicarán en el Capítulo 13). La parte exocrina del páncreas secreta dos soluciones comprometidas en el proceso digestivo, una de las cuales contiene una concentración alta de bicarbonato de sodio mientras la otra contiene gran número de enzimas digestivas. Estas soluciones son secretadas al interior de ductos que convergen a un solo conducto pancreático, el cual llega al canal de la bilis del hígado, exactamente antes de entrar al duodeno (Figura 12-18). Las secreciones enzimáticas del páncreas son liberadas por células acinares que se encuentran en la base de las glándulas exocrinas. Estas células tienen una gran densidad de retículo endoplasmático granular y muchos gránulos de zimógeno, lo cual indica una gran capacidad sintética y secretoria de proteínas. La solución de bicarbonato parece ser secretada por las células que tapizan las primeras partes de los ductos procedentes de las células acinares.

Secreción de bicarbonato

La concentración de bicarbonato de sodio de las secreciones pancreáticas se eleva con la tasa de secreción, a cuyos niveles máximos, 6 a 7 ml/min, puede alcanzar valores de 150 m*M*. Dado que la concentración de bicarbonato es en la sangre aproximadamente de 27 m*M*, la secreción de bicarbonato por parte del páncreas es un proceso activo. En el curso del día, se secreta al duodeno de 1,5 a 2,0 litros de solución, la mayor parte de los cuales es reabsorbida.

Los mecanismos de secreción del bicarbonato pueden ser similares al proceso de secreción del ácido clorhídrico por parte del estómago, constituyendo la diferencia principal una orientación inversa de los sistemas de transporte, de tal manera que los iones bicarbonato son liberados al interior del lumen, y no a la sangre. El páncreas, como el estómago, contiene una concentración alta de anhidrasa carbónica, y la inhibición de esta enzima reduce la secreción de bicarbonato, como lo hace la secreción estomacal de ion hidrógeno.

La secreción de una solución alcalina de iones bicarbonato exige la formación de una cantidad equivalente de ácido, y la sangre que sale del páncreas es por lo tanto más ácida que la que entra al mismo. Según esto, la pérdida de grandes cantidades de iones bicarbonato del tracto intestinal en períodos de diarrea prolongada lleva a la acidificación de la sangre, exactamente como la pérdida de ácido del estómago en el

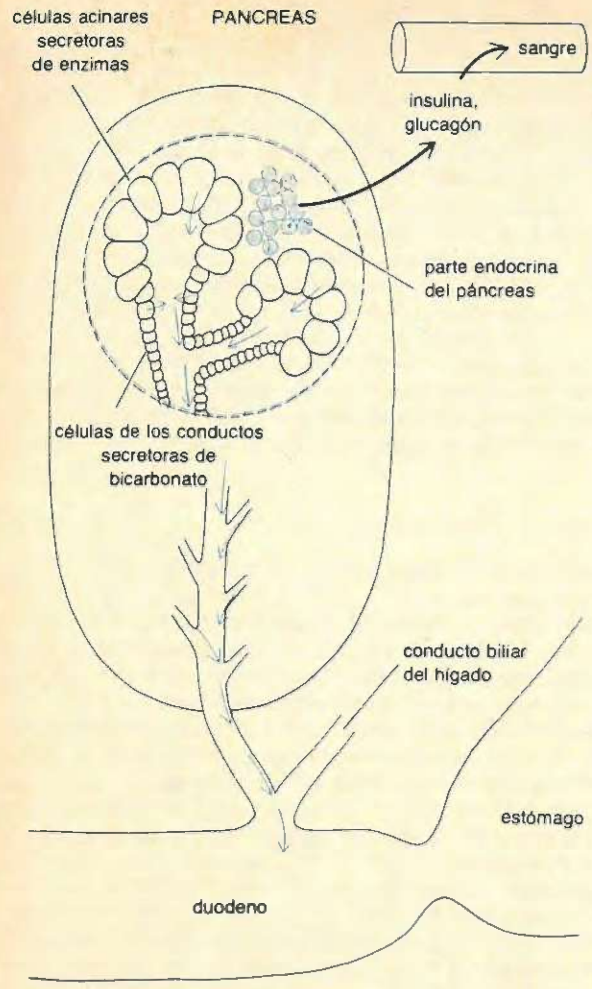


FIGURA 12-18
Estructura del páncreas. Las áreas glandulares están ampliadas con relación al páncreas total y a los ductos.

vómito conduce a la alcalinización de la sangre. Normalmente no se produce cambio alguno en la acidez de la sangre dado que el aumento en el bicarbonato sanguíneo por parte del estómago se equilibra por razón del incremento de acidez sanguínea del páncreas, y el ácido secretado por el estómago es neutralizado por el bicarbonato que secreta el páncreas (Figura 12-19).

Cuando una persona toma una solución de bicarbonato para aliviar un malestar estomacal, los iones bicarbonato neutralizan el ácido del estómago exactamente como los iones bicarbonato secretados por el páncreas neutralizan el ácido del duodeno. Sin embargo, la neutralización del ácido estomacal conduce realmente a un *aumento* en la secreción por parte del estómago, dado que suspende la inhibición de la liberación de gastrina. Con tal que se ingiera una cantidad adecuada de bicarbonato, éste continúa neutralizando el ácido secretado en mayor cantidad. Puesto que, como veremos, el ácido del duodeno constituye un estimulante importante para la secreción pancreática del bicarbonato, es poca la secreción pancreática, y el bicarbonato formado durante la secreción estomacal del ácido se acumula en la sangre. En este caso, el equilibrio corporal de los ácidos y bases se restablece mediante la eliminación del exceso de iones bicarbonato por parte de los riñones.

Secreción enzimática

La mayoría de las enzimas que digieren los triglicéridos, polisacáridos, y proteínas convirtiéndolos en ácidos grasos, azúcares, y aminoácidos son secretadas por el páncreas. En la Tabla 12-1 aparece una lista parcial de estas enzimas y de su actividad. Muchas son secretadas en una forma inactiva,

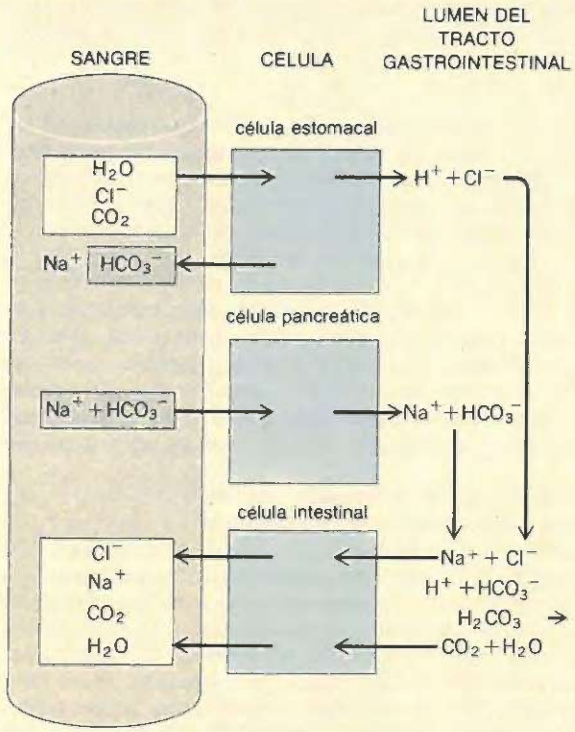


FIGURA 12-19
Vía general de producción de HCl en el estómago, neutralización por parte del bicarbonato de sodio secretado por el páncreas, y reabsorción, en el intestino delgado, de los productos formados por la neutralización. Obsérvese que no hay ganancia ni pérdida neta de ninguna sustancia.

similar a la secreción del pepsinógeno por parte del estómago, y son luego activadas por iones y otras enzimas del duodeno. La secreción de enzimas en una forma inactiva constituye uno de los mecanismos mediante los cuales se les impide a estas enzimas poderosas digerir las células en las cuales se forman. En períodos cortos de tiempo, las proporciones relativas de las enzimas secretadas por el páncreas no varían con la composición dietética. Sin embargo, existe cierta evidencia de que si la dieta contiene una proporción alta de proteínas durante un período de semanas o meses, se incrementan las proporciones relativas de las enzimas proteolíticas, en la secreción pancreática. Se desconocen los mecanismos de tales cambios.

Control de la secreción pancreática

Las secreciones exocrinas del páncreas son controladas por los nervios autónomos que van al páncreas (y ante todo, por el nervio vago) y por las tres hormonas gastrointestinales: la secretina, la CCQ, y la gastrina. Como en el caso de la secreción gástrica, existe una fase cefálica para la secreción pancreática, durante la cual la vista y el olor del alimento, o su presencia en la boca, incrementan la secreción pancreática intervenida por el nervio vago. Se trata primordialmente de

una secreción enzimática que contiene poco bicarbonato. La fase gástrica de la secreción pancreática es mediada por la liberación de gastrina que estimula ante todo la secreción de bicarbonato. La mayor parte de la secreción pancreática ocurre durante la fase intestinal y en ella media la liberación de secretina y CCQ en respuesta al quimo que se encuentra en el intestino.

Recuérdese que el estímulo para la liberación de la secretina es la presencia del ácido en el duodeno. La secretina[1] provoca un aumento notable en la cantidad de bicarbonato y en el volumen de líquido secretado por el páncreas, pero tan sólo una ligera estimulación de la secreción enzimática. De esta manera, la acción de la secretina opera primordialmente en las células de los ductos del páncreas que secretan bicarbonato. Los iones bicarbonato neutralizan el ácido que pasa del estómago al intestino; resulta, por lo tanto, apropiado que el estímulo más poderoso para la secreción de bicarbonato sea la secretina, la cual es liberada por el ácido al duodeno, suministrando así un sistema de control de retroalimentación que mantenga la neutralidad de los contenidos intestinales.

La segunda hormona duodenal, la CCQ[2], produce un aumento notable en la secreción enzimática del páncreas pero poco aumento en la secreción de bicarbonato. Recuérdese que el estímulo para la liberación de la CCQ lo constituye la presencia de componentes orgánicos en el quimo –los aminoácidos y los ácidos grasos– más bien que el ácido, y resulta así apropiado que la CCQ estimule primordialmente la secreción enzimática que conduce a la digestión de la grasa y proteína.

A pesar de las múltiples clases de hormonas, nervios, y variedades de interacciones entre el estómago, duodeno, y páncreas, debe destacarse de nuevo la importancia general de adaptación de estas interacciones. Al pasar el quimo del estómago al duodeno, su contenido de ácido, aminoácidos, y ácidos grasos estimula la liberación de secretina y CCQ de la pared del duodeno; estas hormonas estimulan la secreción pancreática de bicarbonato y enzimas. Las enzimas pancreáticas operan sobre las grandes moléculas del quimo para producir aminoácidos, azúcares, y ácidos grasos que puedan ser absorbidos, y mantienen asimismo los estímulos químicos responsables de la liberación hormonal hasta el momento de ser absorbidos los nutrientes. El bicarbonato del páncreas neutraliza el ácido del estómago, previniendo así la lesión ulcerativa a las paredes del intestino, y proporciona también un ambiente en el cual puedan ser activas las enzimas del páncreas que, en un ambiente de alta acidez, son inactivas. La gastrina, que estimula fuertemente la secreción ácida, estimula asimismo la secreción pancreática de bicarbonato, asegurando la neutralización del ácido a su llegada al duodeno. La liberación de la secretina y CCQ inhibe también la secreción y motilidad gástricas, dándoles así tiempo a la neutralización, digestión y absorción de los contenidos intestinales. La Figura 12-20 resume estas vías que controlan la secreción pancreática.

Tabla 12-1
Enzimas pancreáticas

Enzima	Sustrato	Acción
Tripsina quimotripsina	Proteínas	Rompe los enlaces de los aminoácidos en el interior de las proteínas, formando fragmentos de péptidos.
Carboxipeptidasa	Proteínas	Separa los aminoácidos terminales de la parte terminal de la proteína que contiene un grupo de carboxilo libre.
Lipasa (triglicéridos)	Lípidos	Separa los ácidos grasos de las posiciones 1 y 3 de los triglicéridos, formando ácidos grasos libres y 2 – monoglicéridos.
Amilasa	Polisacáridos	Similar a la amilasa salival: separa los polisacáridos en una mezcla de glucosa y maltosa.
Ribonucleasa desoxirribonucleasa	RNA, DNA	Separa los ácidos nucleicos en monocleótidos libres.

Secreción de la bilis

La bilis que secreta el hígado es esencial para la digestión de la grasa en el intestino delgado. Tal digestión presenta problemas especiales por ser la grasa insoluble en el agua. Al ser liberada por la desintegración de las partículas alimenticias que se encuentran en el estómago, se le agregan a la grasa las moléculas de los triglicéridos, formando así grandes glóbulos inmiscibles con el quimo del estómago. La función de la bilis es la de desintegrar dichos glóbulos en una suspensión de gotas muy finas de un diámetro aproximado de 1 μm, proceso denominado *emulsificación*. Tal emulsión puede ser luego digerida y absorbida. Explicaremos más ampliamente los detalles de este proceso en una sección posterior de este capítulo dedicada a la absorción de la grasa.

La bilis consta de una solución salina que contiene cuatro ingredientes principales: (*1*) sales biliares, (*2*) colesterol, (*3*) lecitina (un fosfolípido), y (*4*) pigmentos biliares. Los tres primeros de estos están comprometidos en la emulsificación de la grasa, en el intestino delgado. El cuarto, los pigmentos biliares, constituye una de las pocas sustancias que normalmente son excretadas del cuerpo a través del tracto intestinal. El principal pigmento biliar es la bilirrubina, que es un producto de la degradación de la hemoglobina (Capítulo 10). Las células del hígado extraen bilirrubina de la circulación y la secretan a la bilis mediante un proceso activo. Los pigmentos biliares son amarillos y le dan a la bilis su color dorado. El color de tales pigmentos es modificado en el tracto intestinal por las enzimas digestivas, y la mixtura de estos pigmentos les dan a las materias fecales su color pardo. En ausencia de secreción

[1] La secretina tiene el honor de ser la primera hormona que se haya descubierto. En 1902, en Inglaterra, Bayliss y Starling observaron que cuando se depositaba alimento en un segmento aislado del duodeno de un perro, se aumentaba la secreción pancreática, y que algunas partes del duodeno incrementaban asimismo la secreción, indicando así la liberación de una sustancia química por parte de un tejido (el duodeno), la cual afectaba la actividad de otro tejido (el páncreas). En pocos años entró el término hormona a la literatura biológica para designar tales mediadores químicos.

[2] Antes de su aislamiento, la hormona duodenal que estimula la secreción pancreática de las enzimas se denominaba pancreozimina. Sin embargo, mediante la depuración se descubrió que era idéntica a la colecistoquinina.

biliar, las materias fecales son de color blanco grisáceo. Algunos de los pigmentos son reabsorbidos a su paso por el tracto intestinal, y son eventualmente excretados en la orina, dándole a ésta su color amarillo.

La bilis es secretada por las células hepáticas hacia el interior de cierto número de ductos pequeños que convergen para formar el conducto biliar común, el cual, por último, evacúa en el duodeno (Figura 12-21), frecuentemente en el mismo sitio en que el ducto pancreático entra al duodeno. En el hombre, un saco pequeño se desprende del conducto biliar, en la superficie inferior del hígado, y forma la *vesícula biliar*. Esta almacena, concentra, y libera bilis al interior del tracto intestinal. La vesícula biliar puede extraerse quirúrgicamente sin dificultar la función de la bilis en el tracto intestinal; de hecho, muchos animales que secretan bilis ni siquiera tienen vesícula biliar, por ejemplo, la rata y el caballo.

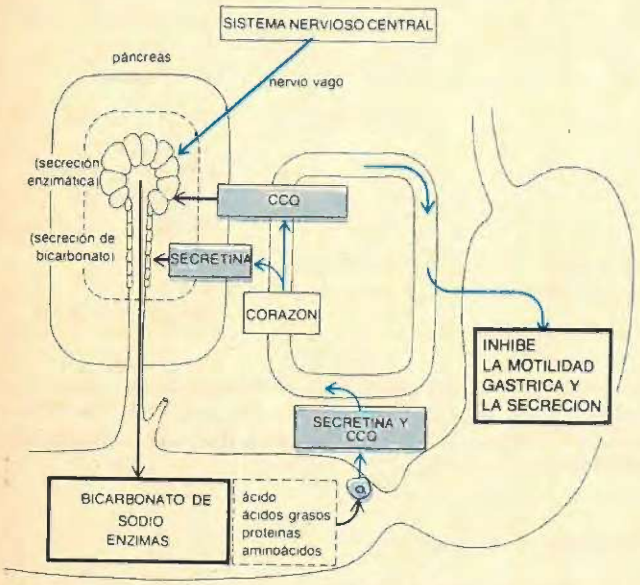


FIGURA 12-20
Vías que regulan la secreción pancreática

La bilis es secretada por el hígado en forma continua, aunque la tasa de secreción puede variar, como se explica en la sección siguiente. Alrededor del conducto biliar, en el punto en que éste entra al duodeno, hay un anillo de músculo liso denominado *esfínter de Oddi*. Cuando dicho esfínter está cerrado, la bilis secretada por el hígado es desviada hacia el interior de la vesícula biliar. Las células que tapizan ésta transportan en forma activa el sodio, devolviéndolo de la bilis al plasma. Al ser bombeado el soluto fuera de la bilis, el agua fluye por osmosis. El resultado neto es una concentración de cinco a diez veces mayor de los elementos orgánicos de la bilis.

El colesterol, que normalmente es insoluble en el agua, se encuentra en la bilis en concentración muy alta. Esto resulta posible por la presencia de las sales biliares y de la lecitina que solubilizan el colesterol exactamente como lo hacen respecto de la grasa, en el intestino. Si son insuficientes las sales biliares o la lecitina que hay en la bilis, o si hay exceso de colesterol, éste se precipita fuera de la solución, y forma un *cálculo biliar*. En el hombre, la concentración biliar de sales, lecitina, y colesterol es normalmente muy cercana al punto en que el colesterol se precipita fuera de la solución. Los ligeros

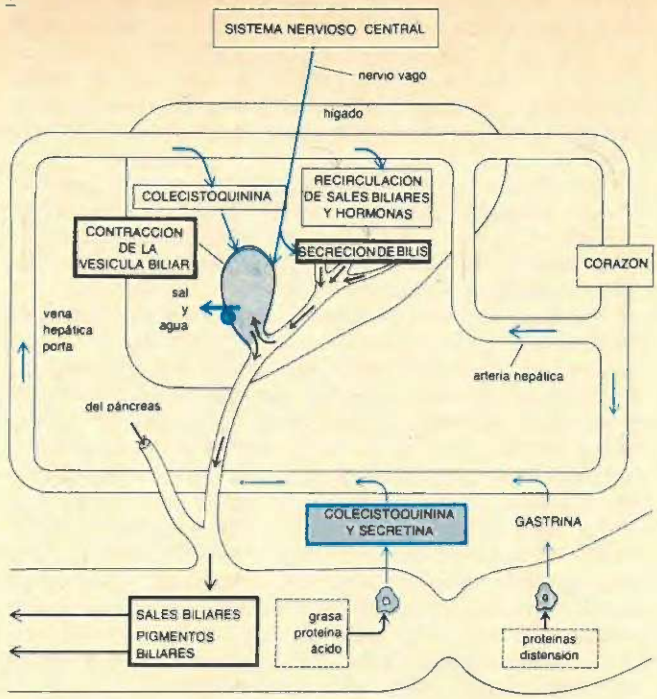


FIGURA 12-21
Vías que regulan la secreción de bilis y su liberación de la vesícula biliar.

cambios producidos en las concentraciones de cualquiera de éstos pueden precipitar el colesterol, especialmente durante el proceso de concentración en la vesícula biliar. Si el cálculo biliar es pequeño, puede pasar sin complicaciones al intestino, a través del conducto biliar. Un cálculo mayor puede localizarse en el cuello de la vesícula biliar, causando así espasmos contráctiles del músculo liso, y dolor. Una complicación más grave se presenta cuando el cálculo se ubica en el conducto biliar, obstruyendo así la entrada de la bilis al intestino y originando una falla en la digestión y absorción de la grasa. Además, una subida de presión en el conducto obstruido impide la secreción ulterior de la bilis, y los pigmentos biliares se acumulan en la sangre y los tejidos, dándoles el color amarillo subido que se conoce como ictericia. Es asimismo posible que un cálculo se deposite en la unión del conducto biliar y pancreático, en el duodeno, taponando así la entrada tanto de la bilis como de los jugos pancreáticos. En tales condiciones, el tracto intestinal no digiere ni absorbe sustancia alguna, sino en medida muy limitada.

Desde el punto de vista de la función gastrointestinal, las sales biliares constituyen los elementos más importantes de la bilis, dado que están comprometidas en la digestión y absorción de las grasas. La cantidad total de sal biliar del cuerpo son aproximadamente 3,6 g; sin embargo, durante la digestión de una sola comida grasosa, puede evacuarse al duodeno hasta una cantidad de 4 a 8 g. Esto es posible porque las sales biliares que entran al tracto intestinal se reabsorben, en su mayoría, en la parte inferior del intestino delgado, y son luego devueltas al hígado, donde nuevamente son secretadas a la bilis. Recuérdese que el sistema venoso procedente del tracto intestinal no regresa directamente al corazón, sino a través de la vena porta que va al hígado; allí, fluye a través de una segunda red capilar, desde la cual sale del hígado y regresa al corazón. De esta manera, el material que la sangre absorbe del tracto intestinal pasa a través del

hígado, antes de volver a la circulación general. Esta vía circulatoria que va de los intestinos al hígado suministra la ruta denominada generalmente *circulación enterohepática* (Figura 12-21), mediante la cual, sustancias tales como las sales biliares pueden repetir el ciclo a través del tracto intestinal.

Control de la secreción biliar

La bilis se secreta a una tasa de 250 a 1.000 ml/día. Dos elementos de la secreción biliar se hallan bajo controles diferentes: la secreción de las sales biliares y la secreción del líquido isotónico que contiene sodio, cloruro, y bicarbonato en que se disuelven las sales biliares y otros elementos orgánicos. La tasa de secreción de sales biliares por parte del hígado está determinada primordialmente por la concentración de sales biliares del plasma; esta concentración se eleva durante una comida al reabsorberse del tracto intestinal las sales biliares. Entre las comidas, cuando es poca la sal biliar del tracto intestinal que puede reabsorberse, es baja la tasa de secreción de sal biliar por parte del hígado.

Tabla 12-2
Actividades de las hormonas gastrointestinales

	Secretina	Colecistoquinina	Gastrina
Secretada por:	Duodeno	Duodeno	Antrum del estómago
Estímulo primario para la producción hormonal	Acido del duodeno	Aminoácidos y ácidos grasos del duodeno	Péptidos del estómago
			Nervios parasimpáticos que van al estómago
Efecto en:			
Motilidad gástrica	Inhibe	Inhibe	Estimula
Secreción gástrica de HCl	Inhibe	Inhibe	ESTIMULA +
Secreción pancreática			
Bicarbonato	ESTIMULA	Estimula	Estimula
Enzimas	Estimula	ESTIMULA	Estimula
Secreción biliar de bicarbonato	ESTIMULA	Estimula	
Contracción de la vesícula biliar	Estimula	ESTIMULA	Estimula

+ ESTIMULA: denota que esta hormona es cuantitativamente más importante que las otras dos.

Por el contrario, la secreción de líquido (con un reducido aumento en la tasa de secreción de sales biliares) es incrementada por la secretina, colecistoquinina, y gastrina (como también por los nervios del vago), siendo la secretina la más activa al respecto. Así pues, todos los factores acerca de los cuales se explicó que causaban la liberación de estas hormonas gastrointestinales, afectan la secreción biliar.

Poco después de una comida, especialmente si ésta contiene grasa, el esfínter de Oddi se relaja y la vesícula biliar se contrae, descargando así, en el duodeno, la bilis concentrada. En esta respuesta median tanto los nervios del vago como las tres hormonas, siendo la más activa la colecistoquinina. (Es de esta capacidad para causar la contracción de la vesícula de donde la colecistoquinina recibió por primera vez su nombre: *jolé*, bilis; *kystis*, vesícula; *kinein*, mover.) El resultado neto de estos influjos nerviosos y hormonales es el de asegurar la secreción y descarga de la bilis al interior del tracto intestinal cuando está presente el alimento, dependiendo la cantidad de descarga biliar, de la composición y cantidad del alimento que entra al duodeno. La Figura 12-21 resume los factores que controlan la liberación de la bilis.

Quedan así explicadas las actividades principales de las tres hormonas gastrointestinales, secretina, colecistoquinina, y gastrina. La Tabla 12-2 presenta un resumen de sus actividades.

El intestino delgado

El intestino delgado consta de una tubería enrollada en el abdomen, la cual mide aproximadamente 9 pies de longitud y 1 ½ pg de diámetro, y va del estómago al intestino grueso. Los anatomistas lo dividen en tres partes: un segmento inicial corto de 8 pg, que es el *duodeno*, y dos mucho mayores, el *yeyuno* (3 pies), y el *íleon*, que es el segmento terminal. Es en el intestino delgado donde se realiza la mayor parte de la digestión y absorción.

Motilidad

Cuando, en forma fluoroscópica mediante los rayos x, se examina el movimiento del tracto intestinal, los contenidos del lumen se ven mover hacia atrás y hacia adelante, con una leve apariencia de desplazamiento neto hacia el intestino grueso. El flujo neto del material hacia el intestino grueso es de ordinario realmente lento; el quimo empieza a entrar al intestino grueso más o menos por el tiempo en que el quimo de la siguiente comida está pasando del estómago al duodeno. A diferencia de las ondas de la contracción peristáltica que pasan por la superficie del estómago, el movimiento principal del intestino delgado consiste en contracciones y relajaciones, oscilatorias del músculo liso de la pared intestinal, las cuales tienen el nombre de *segmentación*. Los anillos del músculo liso se contraen y se relajan a intervalos, a lo largo del intestino, dividiendo el quimo en segmento (Figura 12-22). El quimo del lumen de un segmento en contracción es impelido hacia arriba y hacia abajo, dentro del intestino. Tales contracciones y relajaciones rítmicas de los segmentos intestinales dividen y subdividen continuamente los contenidos intestinales mezclando en realidad el quimo del lumen y poniéndolo en contacto con la pared intestinal, donde puede realizarse la absorción.

Estos movimientos del intestino delgado son iniciados por la actividad eléctrica que generan las células marcapasos localizadas en el músculo liso longitudinal. Exactamente como en el estómago, tales células marcapasos producen un ritmo eléctrico básico que es conducido a través de las uniones espaciosas que hay entre las células del músculo liso. La frecuencia de la segmentación sigue a la frecuencia del ritmo eléctrico básico. El factor principal responsable del movimiento del quimo a lo largo del intestino es un gradiente que se encuentra en la frecuencia de la segmentación, a lo largo del intestino. La segmentación ocurre en el duodeno a una frecuencia aproximada de 12 contracciones por minuto, mientras en la parte terminal de la segmentación del íleon ocurre a una tasa de 9 contracciones por minuto solamente. Dado que la frecuencia de la contracción es, en promedio, mayor en la parte superior del intestino delgado que en la parte interior, la cantidad de quimo impulsado hacia abajo excede a la cantidad impulsada hacia arriba. El gradiente de la frecuencia de segmentación se origina en una secuencia de regiones marcapasos que hay a lo largo del intestino. Cada marcapasos sucesivo tiene una frecuencia ligeramente inferior a la del anterior.

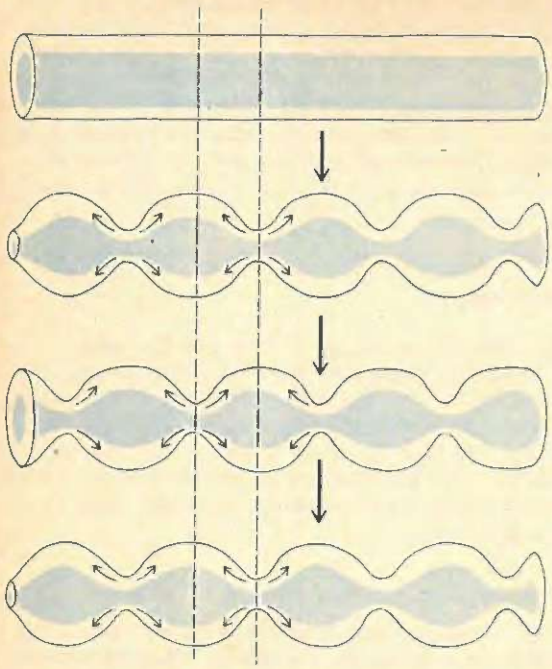


FIGURA 12-22
Movimientos de segmentación del intestino delgado. Las flechas pequeñas indican los movimientos de los contenidos luminales.

El grado de actividad contráctil del intestino puede ser objeto de alteración por parte de cierto número de factores que inician los reflejos en el plexo nervioso interno, o de ciertos nervios externos y hormonas. Estos reflejos producen cambios en la intensidad de la contracción del músculo liso, y en la tasa de propagación del ritmo eléctrico básico, pero no cambian la frecuencia natural de las regiones de marcapasos. La distensión local del intestino produce una respuesta característica. La parte distendida se contrae, y la región que sigue inmediatamente (hacia el intestino grueso) se relaja. El segmento contraído avanza luego varios centímetros hacia la parte baja del intestino, produciendo así una onda peristáltica. La coordinación de esta respuesta parece contar con la mediación del plexo nervioso interno. Estas ondas cortas peristálticas avanzan en dirección al intestino grueso (propiedad conocida como ley del intestino); esto explica parte de la propulsión neta del quimo a lo largo del intestino. Tales ondas peristálticas mueren sin embargo, después de recorrer una distancia muy corta; las ondas peristálticas que van a lo largo de todo el intestino delgado no se presentan en el hombre, a no ser en condiciones anormales.

La estimulación parasimpática del intestino intensifica la actividad contráctil, y la estimulación simpática la reduce. El estado emocional de una persona puede afectar la actividad contráctil del intestino y, por ende, la tasa de propulsión del quimo, y el tiempo disponible para la digestión y la absorción. El miedo tiende a reducir la motilidad mientras la hostilidad la incrementa, aunque estas respuestas varían, en gran manera, de un individuo a otro.

La actividad contráctil de cualquier intestino vacío, es débil. Después de una comida, la distensión eleva la intensidad de las contracciones, pero se disminuye la tasa real de la propulsión porque los segmentos que se contraen estrechan el lumen del intestino, produciendo así una mayor resistencia al flujo. Estos cambios producidos en la actividad contráctil tienen la mediación de reflejos locales tales como los que se producen por la presencia del quimo en el lumen, y de los nervios externos que van al intestino. En el hombre, la actividad contráctil del íleon se incrementa también durante los períodos de evacuación gástrica. Esto se denomina *reflejo gastroileal* (y a la inversa, la distensión del íleón produce reducción de la motilidad gástrica, *reflejo ileogástrico*). Las grandes distensiones del intestino, la lesión a la pared intestinal, y las diversas infecciones bacterianas llevan a una cesación completa de la actividad motora, el *reflejo intestinointestinal*. En todos estos reflejos parecen mediar primordialmente nervios externos.

Estructura de la mucosa intestinal

La mucosa del intestino delgado está intensamente replegada (Figura 12-3), y la superficie de tales pliegues se hace aún más sinuosa por razón de la presencia de proyecciones en forma de dedo, denominadas *vellosidades*. La superficie de cada vello está cubierta por numerosas células epiteliales, y el área de superficie de cada célula resulta incrementada por proyecciones diminutas de nombre *microvellosidades* (Figura 12-23). La combinación de la mucosa replegada, *vellosidades* y *microvellosidades* aumenta el área total de superficie del intestino delgado disponible para la absorción aproximadamente 600 veces, respecto de un tubo de superficie plana que tuviera la misma longitud y diámetro. El área total de superficie del intestino delgado del hombre se ha calculado en 2.000 pies^2 aproximadamente, o sea, el equivalente de un campo de tenis. Las células del epitelio intestinal se hallan aglomeradas por razón de las uniones herméticas que hay cerca de su borde luminal; así, la única vía de acceso del lumen a la sangre y a la linfa es la que cruza la membrana celular.

La estructura de una vellosidad aparece ilustrada en la Figura 12-24. El centro de la vellosidad está ocupado por una red capilar que se ramifica partiendo de una arteriola, y drena en una vénula. El flujo sanguíneo que va al intestino delgado de una persona normal, en situación de reposo, tiene un promedio aproximado de 1 litro/min, o sea, una quinta parte del débito cardíaco, en situación de reposo. El flujo sanguíneo intestinal crece durante los períodos de actividad digestiva como resultado de la autorregulación local producida por el aumento de actividad metabólica de las células intestinales, y por los reflejos que desencadena la distensión mecánica del lumen ocupado por el quimo. Un solo vaso linfático ciego, el quilífero, ocupa el centro de la vellosidad. Las fibras nerviosas y las células del músculo liso se hallan también presentes. Las células epiteliales del extremo de la vellosidad tienen un número mucho mayor de microvellosidades por célula, que las células de la base de la vellosidad. Estas microvellosidades contienen varias enzimas importantes para la digestión.

Las vellosidades del intestino se mueven hacia atrás y hacia adelante, en mutua independencia, presumiblemente como resultado de la contracción del músculo liso producida en ellos. El movimiento de los vellos se intensifica después de una comida, y a su intensificación de movimiento se asocia un aumento de flujo linfático a través de los conductos quilíferos. Los pliegues de la mucosa intestinal no constituyen estructuras permanentes, y antes bien pueden cambiar su patrón con la contracción del estrato de músculo liso subyacente, la mucosa muscularis. La irritación de la pared de la mucosa causada por trozos de alimento o por la estimulación de los nervios simpáticos que van al intestino causa la contracción de la mucosa muscularis y repliega aún más la mucosa.

Las células que tapizan el tracto intestinal son reemplazadas continuamente como resultado de la intensa actividad mitótica de las células que se encuentran en la base de las vellosidades. Las nuevas células migran de la base a la cima

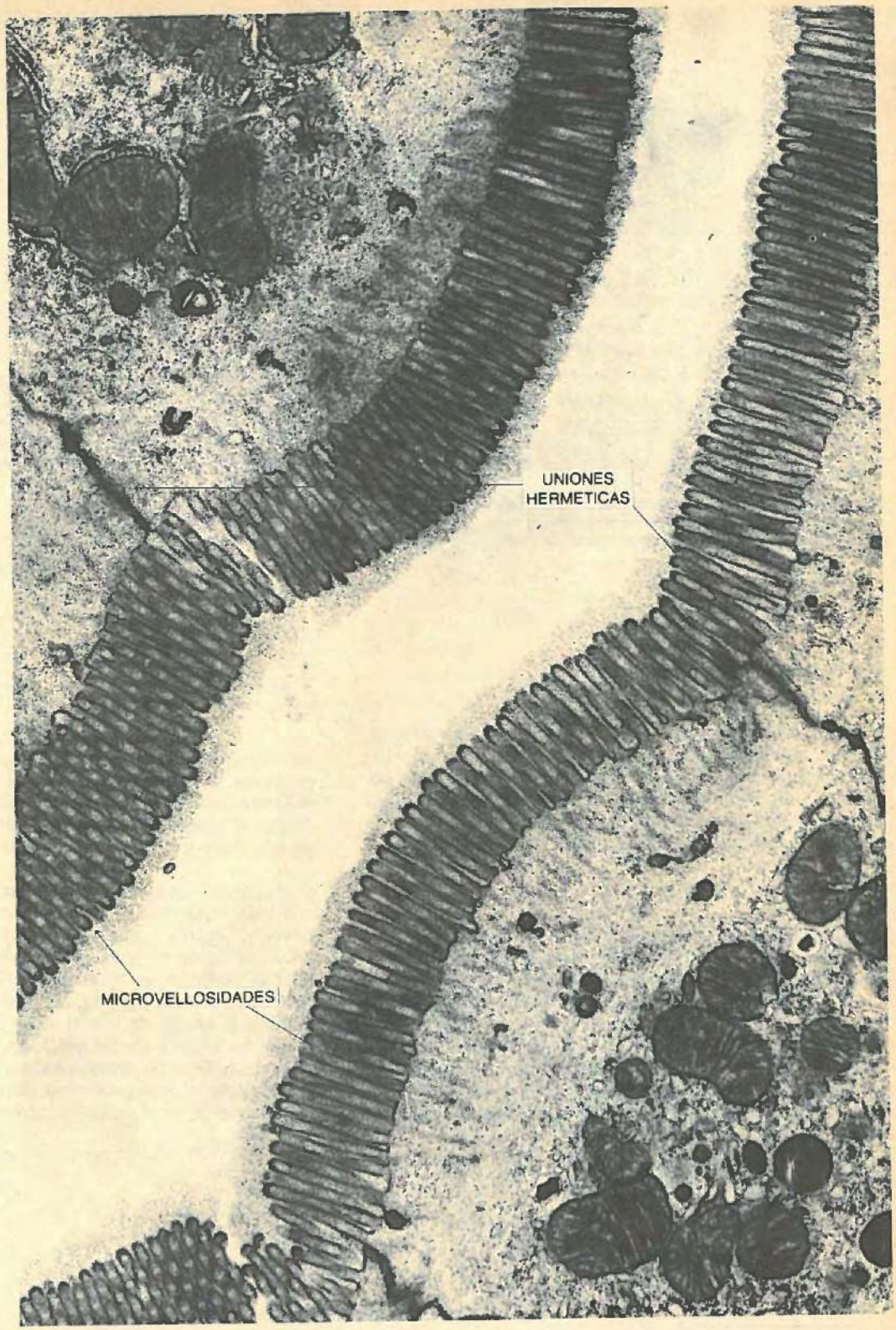


FIGURA 12-23
Microvellosidades de la superficie de las células epiteliales del instestino. [*De D.W. Fawcett, J. Histochem. Cytochem.* 13:75-95 (1965). *Cortesía del Dr. Susumu Ito.*]

de las vellosidades para sustituir células más antiguas que se desintegran y se depositan en el lumen del intestino. Todo el epitelio del intestino se renueva cada 36 horas. La descarga continua de células en el interior del lumen asciende aproximadamente a 250 g y por día.

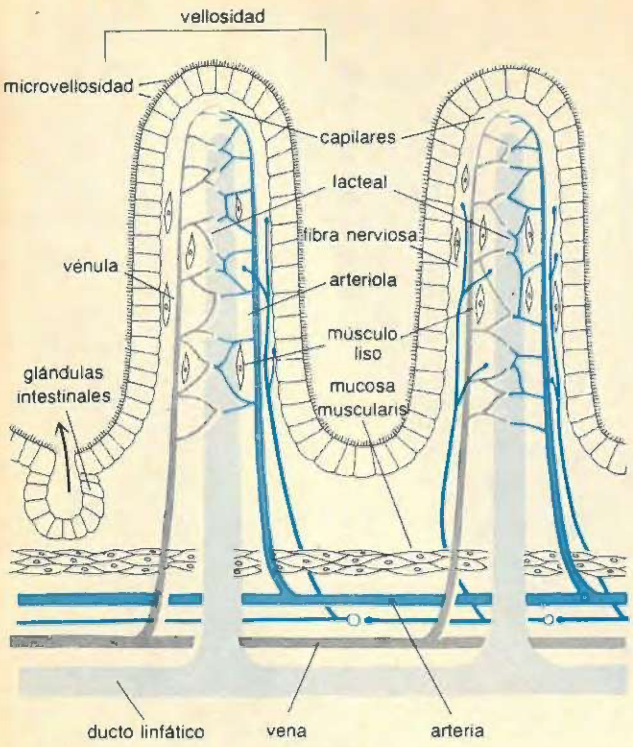


FIGURA 12-24
Estructura de la vellosidad intestinal.

La superficie del tracto intestinal, juntamente con las regiones de formación de la sangre de la medula ósea es, dada la alta tasa de división celular, muy susceptible de daño por radiación durante el período de replicación del DNA. Estas son las primeras áreas en ser gravemente lesionadas por la radiación excesiva de los rayos x o por la radiación atómica.

Secreciones

Las glándulas localizadas en la mucosa del intestino delgado secretan en el lumen, aproximadamente 2.000 ml de moco y soluciones salinas, por día. Se creía que tales secreciones contenían enzimas digestivas, pero actualmente parece que las enzimas que se encuentran en las secreciones de segmentos intestinales aislados se derivan de la desintegración de células epiteliales que constantemente se desprenden de los extremos de los vellos. Las propias secreciones glandulares parecen carecer casi completamente de enzimas.

La secreción intestinal se eleva después de una comida, y la estimulación mecánica de la pared intestinal intensifica la secreción. La secreción liberada en respuesta al ácido del duodeno parece ser el estímulo primordial de las secreciones intestinales. Tales secreciones contienen bicarbonato, el cual puede ayudar a proteger la superficie del intestino contra los efectos lesivos del ácido.

Digestión y absorción

Casi toda la digestión y absorción del alimento y del agua ocurren en el intestino delgado. Aproximadamente el 50 por ciento del intestino delgado puede extraerse sin interferir los procesos de digestión y absorción. Normalmente, cuando el quimo llega a la mitad del yeyuno, la mayor parte de los contenidos del intestino delgado han sido ya absorbidos.

En el curso de un día, el adulto promedio consume aproximadamente 2 libras de alimento sólido y 2,5 libras de agua (Tabla 12-3), pero esto es tan sólo una parte del material total que entra diariamente al tracto gastrointestinal. A los 2.000 ml de alimento y agua ingeridos se agregan unos 7.000 ml de líquido proveniente de las glándulas salivales, estómago, páncreas, hígado y tracto intestinal (Figura 12-25). De este volumen total de 9.000 ml, solamente unos 500 ml pasan diariamente al intestino grueso, el 94 por ciento de los cuales, es absorbido a través de las paredes del intestino delgado.

Tabla 12-3
Ingestión típica de agua y alimentos por día

	Promedio diario	Promedio de sólidos
Carbohidratos, g	500	62,5
Proteínas, g	200	25
Grasas, g	80	10
Sales, g	20	2,5
Agua, ml	1.200	

Carbohidrato En una típica dieta norteamericana, la ingestión diaria de carbohidrato varía considerablemente, desde 250 hasta 800 g/día. La mayor parte del carbohidrato va en el polisacárido de la ensalada, el almidón. Puede haber asimismo cantidades reducidas de los disacáridos sucrosa (glucosa-fructosa, azúcar de cocina) y lactosa (glucosa-galactosa, azúcar de leche). En los niños, la lactosa proveniente de la leche constituye la mayor parte del carbohidrato de la dieta. Sólo cantidades reducidas de monosacáridos se hallan normalmente presentes. El polisacárido celulosa, que se encuentra en las células de las plantas, no puede ser

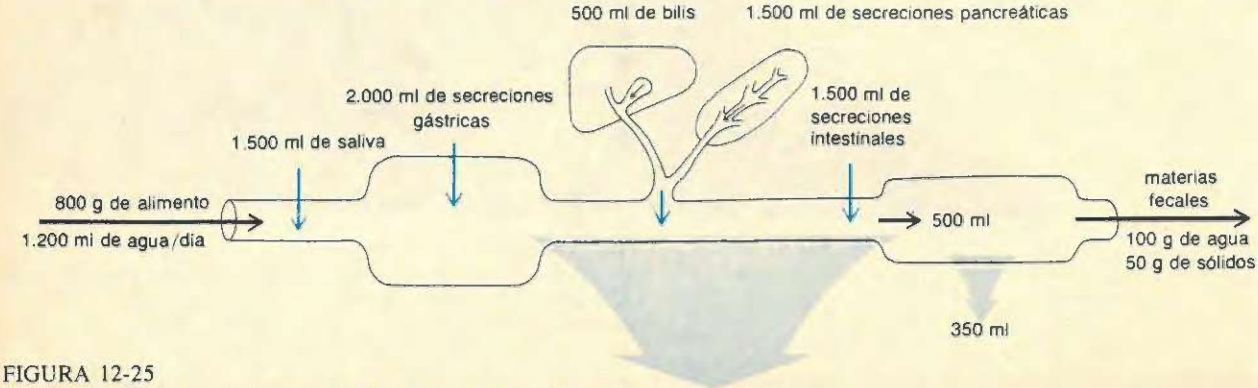


FIGURA 12-25
Cantidades promedio de alimento y líquido ingeridos, secretados, absorbidos y excretados del tracto gastrointestinal, por día.

degradado en unidades de glucosa por las enzimas que secreta el tracto gastrointestinal. La celulosa pasa a través del intestino delgado en forma no-digerida, y entra al intestino grueso, donde es digerida parcialmente por las bacterias que habitan en dicha región.

Aproximadamente el 50 por ciento del almidón es digerido por la amilasa salival, a su paso por el estómago, y el resto es digerido en el duodeno por la amilasa pancreática. El bloqueo de las secreciones pancreáticas no afecta apreciablemente la digestión y absorción de los carbohidratos dada la presencia de la amilasa salival. El producto principal de estas enzimas es el disacárido maltosa (glucosa-glucosa). Las enzimas que desdoblan los disacáridos en monosacáridos, se encuentran tanto en los microvellos de las células que tapizan el tracto intestinal como en los contenidos luminales, a consecuencia de la desintegración continua de células epiteliales intestinales. Los monosacáridos glucosa y galactosa liberados por la degradación de los polisacáridos y disacáridos son transportados en forma activa a través del epitelio intestinal a la sangre. La presencia de sodio en el lumen se requiere para el transporte de los monosacáridos. Aparentemente el sodio y el azúcar se combinan con alguna molécula transportadora de la membrana celular epitelial. La fructosa del azúcar, de seis carbones, no es absorbida sin embargo en forma activa por el epitelio intestinal; probablemente cruza la membrana mediante un proceso de difusión facilitada. La digestión rápida de los polisacáridos y el transporte de los monosacáridos resultantes a la sangre conducen a la absorción de la mayor parte del carbohidrato de los alimentos, hacia el extremo del yeyuno.

Algunos niños no pueden hidrolizar o absorber la lactosa (azúcar de la leche). La mayor parte de este azúcar aparece en las materias fecales o es metabolizado por las bacterias del intestino grueso. La producción de ácidos por parte de las bacterias en fermentación estimula la motilidad que origina diarrea y deshidratación. Por constituir la leche la dieta principal de los niños, éstos pueden resultar desnutridos a consecuencia de su incapacidad de absorber la lactosa. Se ha demostrado que la intolerancia respecto de la lactosa es un error de metabolismo genéticamente determinado en que la enzima lactosa no es sintetizada por el epitelio intestinal.

Proteínas Un adulto necesita una ingestión diaria de unos 50 g de proteínas para el suministro esencial de aminoácidos y para reemplazar el nitrógeno de éstos que se pierde en la orina. Una típica dieta norteamericana contiene aproximadamente 200 g de proteínas. Además de las proteínas de la dieta, las diversas glándulas secretan al tracto gastrointestinal de 10 a 30 g de proteínas, y unos 25 g de proteínas se derivan de la desintegración de células epiteliales. Las materias fecales contienen de 10 a 20 g de proteínas, la mayor parte de las cuales proceden de las bacterias y células desintegradas, y no de la dieta.

Las proteínas se degradan en fragmentos de péptidos mediante la acción de la pepsina y de las enzimas proteolíticas que secreta el páncreas. Los fragmentos de péptidos son ulteriormente digeridos en aminoácidos libres por la carboxipeptidasa originada en el páncreas, y por la aminopeptidasa de los vellos intestinales que desdoblan los aminoácidos a partir de las terminaciones carbosilo y amino de las cadenas de péptidos, respectivamente. Los aminoácidos libres son transportados activamente del lumen a la sangre, a través de las paredes del intestino.

Existen varios sistemas diferentes de transporte para las diversas clases de aminoácidos. Algunos de éstos requieren sodio, exactamente como en el caso del transporte de los carbohidratos. Se han descubierto varias enfermedades genéticas en que se presenta una absorción deficiente de ciertos aminoácidos. Parecen originarse en la ausencia o mal funcionamiento de transportadores específicos, y el mismo individuo puede presentar así mismo en los túbulos renales un transporte deficiente de aminoácidos. En ausencia de secreción pancreática, la digestión y absorción de las proteínas se reducen aproximadamente en un 50 por ciento.

Grasa La cantidad de la grasa varía en la dieta de 25 a 160 g /día. La mayor parte de ella se encuentra en la forma de triglicéridos (grasa neutra), siendo el resto principalmente fosfolípidos y colesterol. En la dieta promedio hay muy pocos ácidos grasos libres. Casi toda la grasa que entra al tracto digestivo es absorbida, y los 3 ó 4 g de grasa que se encuentran en las materias fecales se derivan ante todo de las bacterias del intestino grueso.

La digestión de las grasas ocurre, en su mayor parte, en el intestino delgado, bajo el influjo de la lipasa pancreática. Para digerir la grasa, la molécula de lipasa, que es soluble en el agua, debe entrar en contacto con una molécula de triglicérido, pero las grasas neutras no son solubles en el agua y tienden a separarse de la fase acuosa en gotitas de lípido. Es en esta forma como entran al intestino delgado, procedentes del estómago. Si los triglicéridos permanecieran agregados en tales gotas diminutas, la única área disponible para la acción de la lipasa sería la superficie de la gotita, la cual contiene tan sólo una parte reducida de todas las moléculas que hay en la minúscula gota. En este estado, la digestión del lípido es muy lenta.

Las sales biliares, juntamente con la leticina y el colesterol que secreta el hígado, aceleran la digestión de los lípidos mediante la emulsificación de la grasa y el incremento del área de superficie de las gotitas de lípido accesible a la lipasa pancreática. Las sales biliares tienen un gran porcentaje de esteroides solubles en los lípidos, y una cadena pequeña que contiene un grupo carboxilo ionizado (Figura 12-26). La parte de los esteroides se disuelve en las grandes gotas de lípido, dejando en la superficie los grupos carboxilo ionizados, donde éstos interactúan con las moléculas polares del agua. Esto produce en la superficie de la gota de lípido una carga negativa. La agitación mecánica del intestino desintegra las grandes gotas en otras más pequeñas, y los grupos de carga negativa que se hallan en la superficie de la gota, producen una repulsión eléctrica entre las diminutas gotas, impidiéndoles así refundirse en gotas mayores (Figura 12-26).

La lipasa pancreática actúa sobre la superficie de las gotas pequeñas formando ácidos grasos libres y mezclas de monoglicéridos y diglicéridos, y cantidades apenas reducidas de glicerol. Los ácidos grasos y monoglicéridos libres, que tienen segmentos polares y no-polares como las sales biliares, ayudan a la emulsificación de las gotas de lípido.

Al avanzar la digestión, las sales biliares realizan una segunda función importante que consiste en promover la agregación de los ácidos grasos y monoglicéridos libres ya liberados, en partículas solubles en el agua, denominadas *micelas*. La estructura de una micela se asemeja a la que se encuentra en la emulsión lípida, sólo que es más pequeña. Las partes no-polares de los ácidos grasos, monoglicéridos, y sales biliares se hallan orientadas hacia el centro de la micela, permaneciendo en la superficie las partes polares. Una micela individual tiene sólo aproximadamente de 30 a 100 Å de diámetro y consta apenas de unos cuantos millares de moléculas. Mientras una emulsión lípida se presenta opaca por causa del tamaño relativamente grande de las gotas de emulsión, una solución de micelas es perfectamente clara.

Aunque los ácidos grasos y monoglicéridos libres son esencialmente insolubles en el agua, pueden darse unas

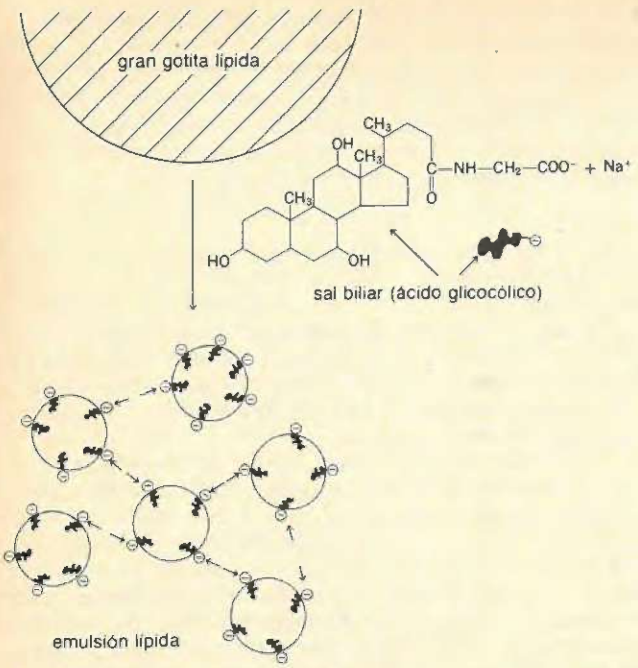


FIGURA 12-26
Emulsificación de grasas por parte de las sales biliares.

cuantas moléculas libres en solución, y es en esta forma como son absorbidas por simple difusión a través de la membrana celular, por razón de su alto grado de solubilidad en la membrana celular de los lípidos. Las reducidas cantidades de ácidos grasos y monoglicéridos libres que se hallan presentes en solución están en equilibrio con las micelas. Al difundirse los elementos libres al interior de las células, algunas de las micelas liberan sus ácidos grasos y monoglicéridos dejándolos en solución, y manteniendo así una solución saturada, en relación con los ácidos grasos y monoglicéridos libres. Dado que su concentración en la solución libre es extremadamente baja y la absorción ocurre por difusión a través de un gradiente de concentración, la tasa de absorción de las grasas resulta limitada por la difusión. La capacidad de las micelas para mantener esta solución en estado de saturación le permite a la grasa ser reabsorbida con relativa rapidez. En ausencia de micelas, la absorción de las grasas es muy lenta.

Si se destruye el 90 por ciento del páncreas, el intestino pierde poco de su capacidad para digerir y absorber la grasa; pero si se destruye todo el páncreas de tal manera que no haya lipasa, no se absorbe sino aproximadamente una tercera parte del lípido dietético, y dos terceras partes aparecen en las materias fecales. La poca digestión que se lleva a cabo obedece probablemente a las enzimas procedentes de las células epiteliales que se desintegran. Si, por otra parte, se bloquea el conducto biliar de tal manera que las sales biliares no entren al intestino a promover la emulsificación y formación de micelas, aparece en las materias fecales aproximadamente el 50 por ciento de la grasa ingerida.

Aunque los ácidos grasos constituyen la forma principal de la grasa que entra a las células epiteliales, es muy poco el ácido graso libre que se libera hacia la circulación. A su paso por las células epiteliales, los ácidos grasos se sintetizan nuevamente en triglicéridos, y son éstos los que se liberan hacia la circulación. Las micrografías del epitelio intestinal durante la absorción de las grasas presentan la acumulación de las gotitas de grasa en el retículo endoplasmático de estas células. Las membranas aisladas del retículo endoplásmatico contienen las enzimas comprometidas en la síntesis de triglicéridos. Las gotas de lípido se ensanchan al avanzar a través de la célula. Se cree que la liberación de la gota de lípido es similar a la liberación de los gránulos secretorios proteicos: la membrana del retículo endoplásmatico que rodea la gota de lípido se funde con la membrana celular, liberando así la gota hacia el espacio extracelular.

Los triglicéridos entran a los vasos quilíferos (vasos linfáticos) y no a los capilares, principalmente en la forma de diminutas gotas lípidas, cuyo diámetro tiene de 0,1 a 3,5μm, denominadas *quilomicrones*. Estas diminutas gotas contienen aproximadamente un 90 por ciento de triglicérido y cantidades pequeñas de fosfolípido, colesterol, ácidos grasos libres, y proteína. La presencia de quilomicrones en la sangre derivada de una comida de alto contenido graso le da al plasma una apariencia lechosa.

La entrada de los quilomicrones a los quilíferos y no a los capilares parece depender de las permeabilidades relativas de los dos vasos a las gotas de lípido liberadas por el epitelio intestinal. Como en otros capilares del cuerpo, una membrana basal compuesta de polisacáridos cubre la superficie externa del capilar pero no el quilífero, y puede ser la barrera que mantiene los quilomicrones fuera de los capilares. La Figura 12-27 resume la vía que toma la grasa al desplazarse del lumen al sistema linfático.

Vitaminas La mayoría de las vitaminas se difunden rápidamente a través de las paredes del intestino a la sangre. Las vitaminas solubles en las grasas, las vitaminas A, D, E, y K, se disuelven en las micelas, y su absorción disminuye notablemente en ausencia de bilis. La vitamina B_{12}, que es una molécula de gran peso molecular, es incapaz de difundirse a través de las membranas celulares. Se requiere un sistema especial para desplazar la vitamina B_{12} a través de la pared del íleon, donde se lleva a cabo la mayor parte de su absorción. Al entrar al estómago, la vitamina se combina con una proteína especial que secreta el estómago, conocida como *factor intrínseco*. En ausencia de éste, se absorben cantidades muy reducidas de B_{12}. Los pacientes que sufren de anemia maligna carecen del factor intrínseco, y no absorben, por lo tanto, cantidades adecuadas de vitamina B_{12}, la cual se requiere para la formación de los glóbulos rojos (Capítulo 10). Durante el proceso de absorción, la vitamina B_{12} es liberada por el factor intrínseco, y luego entra a la sangre. No se conoce el papel que desempeña el factor intrínseco en la entrada de la vitamina a través de la pared intestinal. Algunos han opinado que la vitamina B_{12} puede cruzar la pared intestinal por pinocitosis. La absorción de la vitamina B_{12} constituye el único caso conocido en que una molécula grande se combina con otra molécula aún mayor, el factor intrínseco, a fin de cruzar una membrana celular. La vitamina B_{12} es probablemente el mayor nutriente esencial que absorba el tracto intestinal, sin ser digerido en moléculas más pequeñas. La pérdida de factor intrínseco y el desarrollo eventual de anemia maligna son consecuencias de la extracción quirúrgica del estómago; en tal sentido, éste es esencial para la vida del individuo, pero no por razón de su papel en la digestión. Normalmente, se almacena en el hígado una gran cantidad de B_{12}, y es frecuente que los síntomas de la anemia maligna no se desarrollen durante varios años después de la extracción del estómago.

Agua y sal El volumen normal de 9.000 ml de líquido que entra al tracto intestinal cada día, es absorbido a una tasa aproximada de 200 a 400 ml/hora. El quimo que entra al duodeno, procedente del estómago, es casi isotónico. En el intestino delgado, los iones sodio derivados de la dieta y de las secreciones gastrointestinales son transportados en forma activa a

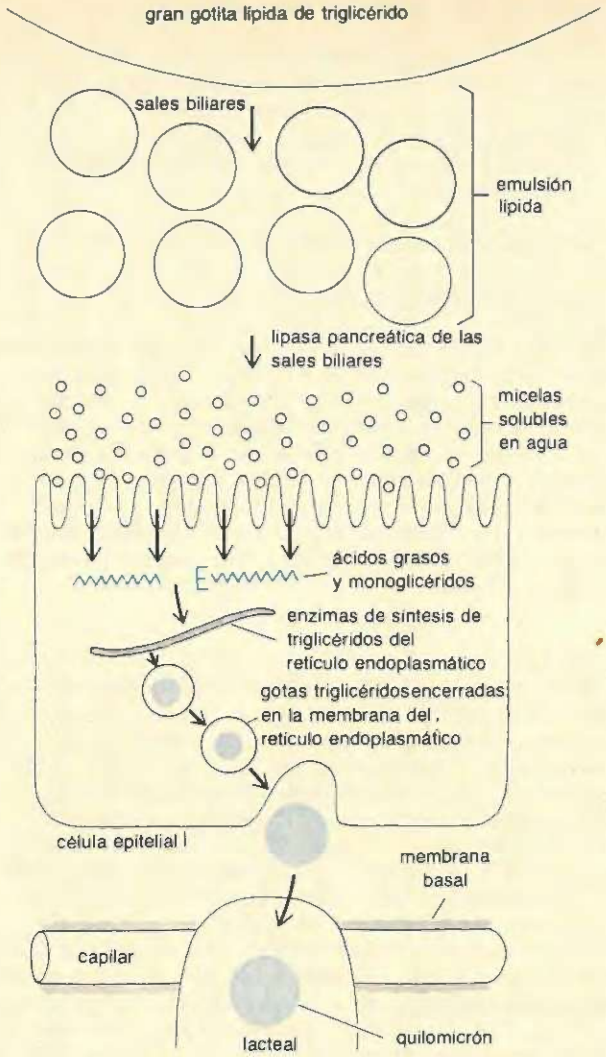


FIGURA 12-27
Resumen de la absorción de grasas a través de las paredes del intestino delgado.

través de la pared intestinal. Además del sodio, los monosacáridos y aminoácidos son transportados asimismo, en forma activa, del lumen a la sangre, frecuentemente en combinación con el sodio, según se explicó. Como resultado de la absorción activa de estos solutos, la concentración total del soluto del lumen tiende a decaer por debajo de la del plasma, y se hace por eso relativamente hipotónica. Sin embargo, la pared intestinal tiene una permeabilidad muy alta al agua, y así no puede mantener un gradiente de concentración acuosa entre el lumen y la sangre. El agua se difunde rápidamente de la solución hipotónica del lumen a la solución isotónica del plasma. El desplazamiento del agua es tan rápido que virtualmente acompaña al movimiento del soluto, y así los contenidos del lumen permanecen esencialmente isotónicos al disminuir de volumen, dado el desplazamiento neto de agua y soluto al interior de la sangre. Este fenómeno es claramente similar al de la reabsorción de sodio y agua por parte de los túbulos renales proximales.

El agua se difunde rápidamente en ambas direcciones, a través de la pared intestinal. Por lo tanto, si en el lumen se halla presente una solución hipertónica, ocurre un desplazamiento neto de agua, de la sangre al lumen, expandiéndose así los contenidos luminales hasta llegar a ser isotónicos. Aunque el quimo que entra al duodeno, procedente del estómago, es aproximadamente isotónico, los contenidos duodenales pueden llegar a ser hipertónicos como resultado de una digestión rápida de polisacáridos y proteínas, formando así un gran número de moléculas osmóticamente activas, a partir de unas cuantas moléculas grandes. Si las moléculas osmóticamente activas se forman por digestión a un ritmo mayor que el de su absorción, la osmolaridad de la solución crece y el agua fluye de la sangre al lumen. En algunos casos el desplazamiento del agua hacia el interior del intestino puede ser suficientemente grande como para causar una reducción significativa en el volumen sanguíneo, conduciendo así a ciertas complicaciones cardiovasculares. Por ejemplo, cuando un niño pequeño se come cierta cantidad de dulces y se toma una bebida de soda, el alto contenido de carbohidrato tiene poco efecto inhibitorio en la evacuación gástrica, y los contenidos del estómago entran pronto al duodeno. El agua se difunde rápidamente de la sangre al lumen, diluyendo la alta concentración de azúcar y haciendo más voluminoso el lumen; la distensión de la pared intestinal y la disminución del volumen sanguíneo causan náuseas, vómito, palidez, sudor, y posiblemente desvanecimiento al desencadenarse cierto número de reflejos autónomos en los sistemas cardiovascular y gastrointestinal. La distensión del intestino desencadena un aumento reflejo en el flujo sanguíneo que va al intestino, lo cual agrava aún más los problemas circulatorios resultantes de una disminución del volumen sanguíneo.

Una reacción similar, conocida como *síndrome de "dumping"* (inundación, abarrotamiento) es común en pacientes a los cuales se les ha extraído gran parte de su estómago a consecuencia de alguna enfermedad. En tales pacientes es posible que el alimento pase directamente del esófago al duodeno sin ser retenido por el estómago. El aumento rápido en la osmolaridad de los contenidos del duodeno, como resultado de la digestión y del concomitante desplazamiento de agua al intestino delgado, produce las respuestas descritas. A tales pacientes deben suministrárseles múltiples cantidades reducidas de alimento, al día.

Otro ejemplo de acumulación de líquido en el intestino es el que ocurre cuando se obstruye el intestino delgado. La tasa de desplazamiento de la sal y el agua que pasan del intestino a la sangre por encima del sitio de la obstrucción decrece notablemente, pero el desplazamiento de los mismos de la sangre al lumen no sufre cambios importantes. Esto puede originarse en una gran distensión de la pared intestinal que obstaculiza el flujo sanguíneo a la región afectada, lesionando así las células y alterando la permeabilidad de la membrana. El resultado es un gran desplazamiento neto de líquido al interior del intestino, y una distensión aún mayor de las paredes intestinales. En tales condiciones es posible que se retiren de la sangre cantidades suficientes de líquido como para reducir la presión sanguínea, y causar graves complicaciones, y aun la muerte.

Además de la absorción activa de sodio la sangre absorbe otros iones inorgánicos, tales como Cl^-, K^+, Mg^{2+} y Ca^{2+}. Algunos son absorbidos por transporte activo; otros se difunden en la sangre por sus gradientes electroquímicos. En el Capítulo 10 se explicó la absorción del hierro.

El intestino grueso

El colon (intestino grueso), que es un tubo de un diámetro aproximado de 2,5 pg, constituye los últimos 4 pies del tracto gastrointestianal. El *ciego* forma una cavidad cerrada, debajo de la unión de los intestinos delgado y grueso. El *apéndice*

(Figura 12-1), proyección pequeña en forma de dedo que sale del extremo del ciego, no tiene función alguna conocida. El colon no es enrollado; consta de tres segmentos relativamente rectos, la parte ascendente, la transversa, y la descendente. La parte terminal del colon descendente tiene forma de S y constituye el colon sigmoide que drena en una sección corta de la tubería, el *recto*. Aunque el intestino grueso tiene un diámetro mayor que el del intestino delgado y aproximadamente la mitad de su longitud, su área de superficie epitelial es sólo aproximadamente 1/30 de la del intestino delgado, porque la mucosa del intestino grueso carece de vellos y no es convoluta. El intestino grueso no secreta enzima digestiva alguna y es responsable de la absorción de sólo un 4 por ciento de los contenidos intestinales totales diarios. Su función principal es la de almacenar y concentrar, antes de la defecación, las materias fecales.

El quimo entra al colon a través del esfínter ileocecal que separa el íleon del colon. Dicho esfínter permanece normalmente cerrado, pero después de una comida, cuando el reflejo gastroileal incrementa la actividad contráctil del íleon, el esfínter se relaja cada vez que se contrae la parte terminal del íleon, permitiéndole al quimo entrar al intestino grueso. La distensión del colon, por otra parte, produce una contracción refleja del esfínter que impide la entrada ulterior de material adicional.

Secreción y absorción

Aproximadamente 500 ml de quimo pasan del intestino delgado al colon, por día. La mayor parte de este material se deriva de las secreciones del intestino delgado, puesto que la mayor parte del alimento ingerido ha sido absorbido antes de llegar al intestino grueso. Las secreciones del colon son muy escasas y constan primordialmente de moco.

El principal proceso de absorción en el intestino grueso es el transporte activo de sodio del lumen a la sangre, con la concomitante reabsorción osmótica de agua. Si la materia fecal permanece por largo tiempo en el intestino grueso, se reabsorbe casi la totalidad del agua, dejando secas las heces. Las células que tapizan el intestino grueso son incapaces de transportar en forma activa tanto la glucosa como los aminoácidos. Hay una filtración neta reducida de potasio al colon, y a consecuencia de enemas repetidos y diarrea, puede presentarse una escasez acentuada de potasio en el cuerpo.

El intestino grueso absorbe también algunos de los productos sintetizados por las bacterias que hay en él. Por ejemplo, las bacterias intestinales sintetizan cantidades reducidas de vitaminas que luego son absorbidas por el cuerpo. Aunque tal fuente de vitaminas suministra generalmente tan sólo una parte de las demandas normales diarias, puede constituir un aporte significativo cuando es baja la ingestión dietética de vitaminas. Las bacterias intestinales digieren las celulosa y utilizan la glucosa liberada para su propio crecimiento y reproducción.

Otros productos bacterianos contribuyen a la producción de gas intestinal (*flato*). Este gas es una mezcla de nitrógeno y bióxido de carbono con cantidades pequeñas de los gases inflamables hidrógeno, metano y sulfuro de hidrógeno. La fermentación bacteriana produce gas en el colon a una tasa aproximada de 400 a 700 ml/día. En la vaca, en la cual la fermentación bacteriana presta una contribución mayor al proceso digestivo, puede producirse hasta una cantidad de flato de 300 a 600 litros, por día.

Motilidad

El músculo liso longitudinal del colon humano es incompleto, y las paredes del intestino grueso se hallan replegadas en sacos denominados *haustra*, que obedecen a la contracción del músculo liso circular. Las contracciones de éste producen un movimiento de segmentación que no es propulsivo. Este movimiento es considerablemente más lento que el del intestino delgado, pues una contracción no puede ocurrir sino sólo una vez cada 30 min. Por causa de este movimiento lento, el material que entra al colon, procedente del intestino delgado, permanece allí de 18 a 24 horas. Las bacterias tienen tiempo de crecer y acumularse en el intestino grueso, dada la lentitud de sus movimientos; en el intestino delgado no tienen tiempo suficiente para acumularse antes de ser desalojadas hacia el intestino grueso. Durante el sueño y la mayor parte del día hay generalmente poco o ningún movimiento en el intestino grueso, pero de tres a cuatro veces por día, generalmente después de las comidas, se presenta un aumento notable de motilidad. Tal cambio coincide de ordinario con el reflejo gastroileal ya descrito, y tiene probablemente mecanismos reflejos similares. Dicho aumento de motilidad puede conducir al fenómeno denominado *movimiento masivo*, en el cual los grandes segmentos del colon ascendente y transverso se contraen simultáneamente y en pocos segundos impelen la materia fecal, de una tercera a tres cuartas partes de la longitud del colon.

Defecación Cada día se eliminan del cuerpo aproximadamente 150 g de materias fecales. Dicho material consta de unos 100 g de agua y 50 g de materia sólida. Esta última está constituida ante todo por bacterias, celulosa no digerida, detritus celular procedente de la renovación del epitelio intestinal, pigmentos biliares, y cantidades reducidas de sal. Las materias fecales contienen más potasio que el líquido que del intestino delgado entra al colon, porque cierta cantidad de potasio es secretada por las células que tapizan el colon.

La distensión repetina de las paredes del recto producida por el movimiento masivo de la materia fecal constituye el estímulo normal para la defecación. Inicia el reflejo de defecación en que median, ante todo, los plexos nerviosos internos, los cuales pueden tener el refuerzo de los nervios externos que van al extremo terminal del intestino grueso. La respuesta refleja consta de una contracción del recto, relajación de los esfínteres anales internos y externos, y de un aumento de actividad peristáltica en el colon sigmoide. Esta actividad es suficiente para impeler las materias fecales a través del ano. La defecación recibe normalmente la ayuda de una inspiración profunda, seguida de una obturación de la glotis y contracción de los músculos abdominales y del pecho, lo cual incrementa notablemente la presión intraabdominal; ésta se transmite a los contenidos del intestino grueso, y ayuda a la eliminación de las materias fecales; esto eleva asimismo la presión intratorácica que conduce a una subida repentina de la presión sanguínea, seguida de una caída, al decrecer el retorno venoso que va al corazón (Capítulo 9). En las personas maduras, la tensión cardiovascular resultante del esfuerzo de la defecación puede precipitar un accidente cerebrovascular o un ataque cardíaco.

El *esfínter anal interno* se compone de músculo liso, pero el *esfínter anal externo* es músculo liso que está sujeto al control voluntario. Los centros cerebrales superiores del sistema nervioso central pueden contrarrestar, a través de las vías descendentes, el estímulo aferente procedente del recto, manteniendo así cerrado el esfínter externo y permitiéndole a la persona retardar la defecación.

La urgencia consciente de defecar acompaña la distensión inicial del recto. Si la defecación no ocurre, disminuye la tensión de las paredes del recto al relajarse el músculo, y la urgencia de defecar se apacigua hasta que el siguiente movimiento masivo impele hacia el recto una nueva cantidad de

materias fecales, lo cual aumenta su volumen e inicia de nuevo el reflejo de defecación.

Constipación y diarrea *Constipación* es la condición en que, por diversas razones, se retarda la defecación. Puede obedecer a la negligencia o renuencia voluntarias respecto de la defecación, o a disminución de motilidad del colon, lo cual ocurre más comúnmente con la edad, la emoción, o la escasez dietética. Dicha escasez se refiere al contenido de celulosa u otros materiales no digeridos de la dieta, cuyo volumen no se reduce por la absorción. Cuanto mayor es la permanencia de las materias fecales en el intestino grueso, tanto mayor es la cantidad de agua reabsorbida, y tanto más llegan a endurecerse y secarse las materias fecales, dificultándose así más la defecación y haciéndose en ocasiones dolorosa. Durante este período continúa entrando al colon material adicional que procede del intestino delgado, el cual aumenta progresivamente el volumen de sus contenidos.

Mucha gente tiene la creencia errada de que, a menos que se les mueva el estómago cada día, la retención de las materias y bacterias fecales en el intestino grueso ha de envenenar en alguna forma el cuerpo a causa de los productos tóxicos de las bacterias. Los intentos de aislar tales agentes tóxicos de las bacterias intestinales han fracasado totalmente. En casos poco comunes en que la defecación ha resultado obstaculizada por un año o más debido a una obstrucción del recto, no se han advertido efectos patológicos derivados de la acumulación de las materias fecales, a excepción de la incomodidad de soportar el peso adicional de 50 y hasta de 100 lb de materias fecales retenidas en el intestino grueso. Los síntomas de náuseas, dolor de cabeza, pérdida del apetito, y sensación general de incomodidad que acompañan a veces la constipación parecen provenir de la distensión del recto y del intestino grueso. El inflamiento experimental de una bomba en el recto de un individuo normal produce sensaciones similares. Así pues, no existe necesidad fisiológica alguna de evacuaciones reguladas a base de reloj; lo que mantenga una persona en situación cómoda es fisiológicamente adecuado, sea que esto signifique un movimiento estomacal después de cada comida, o una vez al día, o una vez por semana.

Los catárticos o laxantes son a veces necesarios para aliviar la constipación. Varios tipos de ellos son de uso común. La celulosa del material vegetal es un catártico natural, dada su capacidad de incrementar la motilidad intestinal mediante el suministro del volumen que dilata el músculo liso de la pared intestinal, aumentando así su sensibilidad al ritmo eléctrico básico y por lo tanto su actividad contráctil. El aceite de castor actúa irritando el músculo liso del tracto intestinal, e incrementando por lo tanto su motilidad. Algunos catárticos tales como el aceite mineral actúan mediante la lubricación de las materias fecales duras y secas, facilitando por consiguiente la defecación. Agentes tales como la leche de magnesia no son absorbidos, o lo son tan sólo en forma lenta, por parte de la pared intestinal; la presencia de un soluto no absorbible hace que el agua se quede retenida en el tracto intestinal y, juntamente con el incremento de motilidad resultante del aumento de volumen, ayuda a ensanchar el intestino grueso.

La *diarrea*, que es el opuesto de la constipación, se caracteriza por la defecación frecuente, y el aspecto altamente líquido de la materia. Una de las causas principales es la mayor motilidad intestinal y la reducción del tiempo para la absorción, y por ende el suministro de una gran cantidad de líquido al intestino grueso, lo cual sobrepasa su capacidad de absorción de sal y agua. Ciertos alimentos, tales como las ciruelas pasas, estimulan la motilidad intestinal y tienden a producir diarrea. Las bacterias productoras de enfermedades irritan a menudo la pared intestinal, aumentan la motilidad del tracto intestinal, y causan diarrea. La diarrea prolongada puede originar una pérdida corporal grave de líquido y sal, especialmente de potasio, como también una perturbación del equilibrio de los ácidos y bases del cuerpo, a causa de la pérdida de bicarbonato.

SECCION A
CONTROL E INTEGRACION DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS, PROTEINAS, Y GRASAS

Eventos de los estados de absorción y postabsorción
Estado de absorción/*Glucosa*/*Triglicéridos*/*Aminoácidos*/*Resumen*/ Estado de postaborción/ *Fuentes de la glucosa sanguínea*/ *Economía de glucosa y utilización de grasa*

Insulina
Efectos de la insulina/*Captación de glucosa*/ *Estimación de la síntesis de glicógeno*/ *Inhibición de la degradación de TG*/ *Estimulación de la síntesis de proteínas*/ *Efectos sobre otras enzimas del hígado*/ *La otra cara de la moneda*/ Control de la secreción de insulina/ Diabetes mellitus

Epinefrina, glucagón, y hormona del crecimiento
Efectos metabólicos/Control de la secreción/ Resumen

Control del crecimiento
Factores externos que influyen en el crecimiento/ Influencias hormonales en el crecimiento/ *Hormona del crecimiento*/ *Tiroxina*/ *Insulina*/ *Andrógenos y estrógeno*/ Hipertrofia compensatoria

SECCION B
REGULACION DEL EQUILIBRIO TOTAL DE LA ENERGIA DEL CUERPO

Conceptos básicos del gasto de energía y equilibrio calórico
Determinantes de la tasa metabólica/Determinantes del equilibrio calórico total del cuerpo

Control de la ingestión de alimentos
Centros hipotalámicos de integración/Señales de saciedad/*Teoría glucostática*/ *Teoría lipostática*/ *Teoría termostática*/ Control de los elementos psicológicos de la ingestión de alimentos/ Apetitos de nutrientes específicos/ Obesidad

Regulación de la temperatura corporal
Producción de calor/ *Cambios producidos en la actividad muscular*/ *Termogénesis no-temblorosa* (*"química"*)/ Mecanismos de pérdida de calor/ *Radiación, conducción, convexión*/ *Evaporación*/ Resumen de los mecanismos efectores de la regulación de la temperatura/ Centros hipotalámicos comprometidos en la regulación de la temperatura/ Impulso aferente que va a los centros hipotalámicos/ *Termorreceptores periféricos*/ *Termorreceptores centrales*/ Fiebre

13

Regulación del metabolismo orgánico y equilibrio de la energía

SECCION A
CONTROL E INTEGRACION DEL METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS, PROTEINAS, Y GRASAS

En el Capítulo 3 explicamos la química básica de las células vivas y la necesidad que tienen de un suministro continuo de nutrientes. Aunque cierta parte de estas moléculas orgánicas se utiliza en la síntesis de los elementos celulares estructurales, enzimas, coenzimas, hormonas, anticuerpos, y otras moléculas que prestan su ayuda en funciones especializadas, las células utilizan la mayoría de las moléculas de nuestros alimentos para suministrar la energía química que requiere el mantenimiento de la estructura y funcionamiento de la célula.

Para comprender el metabolismo orgánico es esencial tener en cuenta que la mayoría de las células, y particularmente las hepáticas, tienen una gran capacidad de convertir un tipo de molécula en otro. Estas interconversiones le permiten al cuerpo humano utilizar la notable variedad de moléculas que se encuentran en los diversos alimentos, pero existen límites al respecto, y en la dieta debe haber cantidades adecuadas de ciertas moléculas. Debe ingerirse suficiente cantidad de proteínas para suministrar el nitrógeno que requiere la síntesis de proteínas y otras sustancias nitrogenadas del cuerpo, y la dieta debe contener asimismo una cantidad adecuada de aminoácidos específicos, denominados *esenciales* porque no pueden formarse dentro del cuerpo mediante la conversión de otro tipo de molécula. Los demás nutrientes

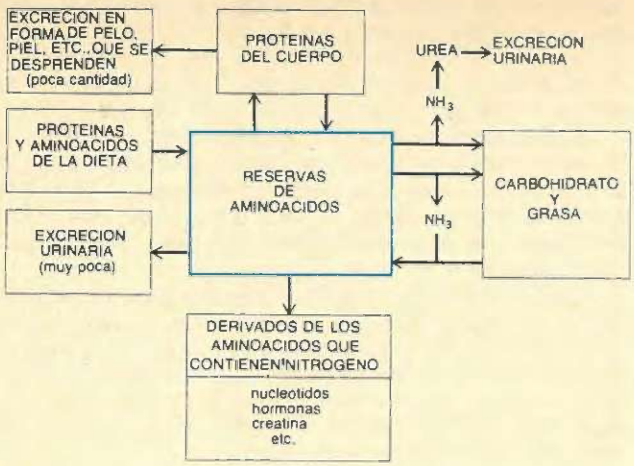


FIGURA 13-1
Reservas de aminoácidos y vías principales del metabolismo de las proteínas.

orgánicos esenciales constituyen un grupo reducido de ácidos grasos y vitaminas. El último grupo se descubrió al observar que las dietas adecuadas en cuanto a cantidad total tanto de calorías como de aminoácidos y ácidos grasos esenciales no bastaban aún para mantener la salud. Como se explicó en el Capítulo 3, las vitaminas no se utilizan en la producción de energía ni en la síntesis de los elementos estructurales; sirven como cofactores o coenzimas en las reacciones químicas.

El concepto de un estado estable catabólico-anabólico dinámico constituye también un elemento crítico del metabolismo orgánico. Virtualmente todas las moléculas orgánicas, con pocas excepciones, como la del DNA, se hallan en continua degradación y reconstrucción, generalmente a un ritmo acelerado. La tasa de renovación de las proteínas del cuerpo es aproximadamente de 100 g/día, o sea, tal es la cantidad que diariamente se degrada en aminoácidos, y tal es también la cantidad que de nuevo se sintetiza. Pocos de los átomos que se hallaban presentes hace un mes en el músculo esquelético de una persona se encuentran hoy todavía allí.

Con estos conceptos básicos de *interconvertibilidad molecular* y *estado estable dinámico* como fundamento, podemos explicar el metabolismo orgánico en términos de interacciones totales del cuerpo. La Figura 13-1 resume las vías

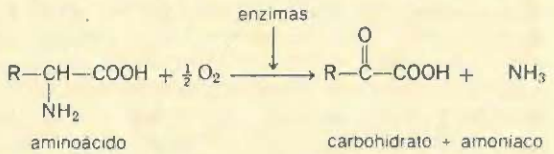


FIGURA 13-2
Transformación de un aminoácido en un carbohidrato (un cetoácido).

principales del metabolismo de las proteínas. Los *depósitos de aminoácidos*, que constituyen el total de aminoácidos libres del cuerpo se derivan ante todo de las proteínas ingeridas (que, en la digestión, se degradan en aminoácidos), y de la degradación continua de la proteína del cuerpo. Tales depósitos son la fuente de aminoácidos para la síntesis repetida de la proteína del cuerpo y de gran cantidad de derivados especiales de los aminoácidos, tales como los nucleótidos, la epinefrina, etc. Una cantidad muy reducida de aminoácidos y proteínas se pierde del cuerpo a través de la orina, piel, pelo, y uñas. Las interacciones que ocurren entre los aminoácidos y otros tipos de nutrientes, el carbohidrato y la grasa, son de gran importancia: los aminoácidos pueden convertirse en carbohidrato (o grasa) mediante la remoción del amoníaco (Figura 13-2); un tipo de aminoácido puede participar en la formación de otro pasándole su grupo de nitrógeno a un carbohidrato (Figura 13-3). Ambos procesos se explicaron detalladamente en el Capítulo 3, y aquí se los menciona para destacar la interconvertibilidad de la proteína, carbohidrato, y grasa. El amoníaco, NH_3, que se forma en el primer proceso, es convertido por el hígado en urea, la cual es luego excretada por los riñones como producto final principal del metabolismo de las proteínas. No todos los eventos relacionados con el metabolismo de los aminoácidos ocurren en todas las células; aunque la urea se forma en un órgano (el hígado), es excretada por otro (los riñones), pero la idea de un depósito es válida porque todas las células se interrelacionan a través del sistema vascular y la sangre.

Si en la dieta falta cualquiera de los aminoácidos esenciales, se produce siempre un equilibrio negativo de nitrógeno. Aparentemente no pueden sintetizarse las proteínas respecto de las cuales es esencial tal aminoácido, y se deaminan los demás aminoácidos que se habrían incorporado a las proteínas, al ser excretado su nitrógeno en forma de urea. Debe ser obvia, por lo tanto, la razón de no poder especificarse una demanda dietética de proteínas sin tener en cuenta la composición de aminoácidos de esas proteínas. La proteína se clasifica por la medida en que su porcentaje de aminoácidos esenciales se aproxima al ideal, constituyendo éste sus proporciones relativas en la proteína del cuerpo. Las proteínas de mayor calidad son las que se encuentran en los productos animales mientras la calidad de la mayoría de las proteínas de los vegetales es inferior. Sin embargo, es perfectamente posible lograr cantidades adecuadas de todos los aminoácidos esenciales de la mera proteína de las plantas, si bien en tal caso debe ingerirse una cantidad mayor de proteína.

La Figura 13-4 resume las vías metabólicas para el carbohidrato y la grasa, los cuales se consideran, en conjunto por razón de su tasa alta de potencial de interconversión, particularmente de carbohidrato en grasa (ver adelante, y también Capítulo 3). Son obvias las similitudes entre las Figuras 13-1 y 13-4, pero existen varias diferencias críticas: (1) el destino principal tanto del carbohidrato como de la grasa es el catabolismo encaminado a la producción de energía, mientras los aminoácidos pueden suministrar energía solamente después de convertirse en carbohidrato o grasa; y (2) el exceso de carbohidrato y grasa puede almacenarse como tal, mientras

FIGURA 13-3
Formación de un aminoácido mediante la interacción de un carbohidrato y un tipo diferente de aminoácido, en que el aminoácido original se convierte en un carbohidrato, y viceversa. El evento crucial es la transferencia del grupo nitrógeno de una molécula a la otra.

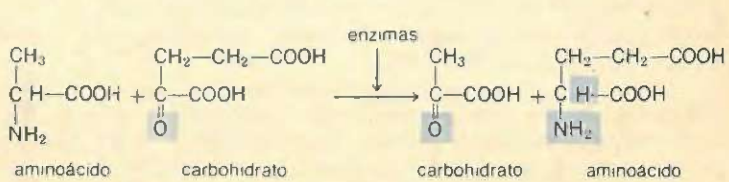


FIGURA 13-4
Vías principales del metabolismo de las grasas y carbohidratos. "Las reservas de carbohidratos y grasa" incluyen los carbohidratos simples no especializados y las grasas disueltas en los líquidos del cuerpo. Obsérvese que los carbohidratos y grasas estructurales constantemente con objeto de degradación y nueva síntesis.

el exceso de aminoácidos, en vez de almacenarse en forma de proteína, se convierte en carbohidrato y grasa.

Al exponer los mecanismos que regulan la magnitud y dirección de estas interconversiones moleculares, veremos que el *hígado*, el *tejido adiposo* (tejido depositado con destino a la elaboración de grasa), y el *músculo* constituyen los efectores principales; veremos asimismo que el estímulo primordial de control respecto de ellos es un grupo de hormonas, y los nervios simpáticos que van al tejido adiposo y al hígado. En este punto, el lector debe repasar las vías bioquímicas expuestas en el Capítulo 3, particularmente las que se ocupan de la glucosa y de las interconversiones del carbohidrato, proteína, y grasa.

Eventos de los estados absortivo y postabsortivo

Cuando el alimento es de fácil acceso, los seres humanos pueden pasarse el día comiendo cantidades reducidas, si así lo desean; es obvio, sin embargo, que esto no vale respecto de otros animales, del hombre primitivo, ni de la mayoría de las personas actuales, y los animales se han visto forzados a desarrollar mecanismos adecuados para la supervivencia durante los períodos alternos de abundancia y escasez. Hablamos de dos estados funcionales: el *estado absortivo*, durante el cual los nutrientes ingeridos pasan del tracto gastrointestinal a la sangre, y el estado *postabsortivo* (o de *ayuno*), durante el cual se halla vacío el tracto gastrointestinal, y la energía debe ser suministrada por los depósitos endógenos del cuerpo. Dado que una comida promedio necesita aproximadamente 4 horas para su absorción completa, nuestro patrón ordinario de tres comidas al día nos coloca en el estado postabsortivo hacia la terminación de la mañana y de la tarde, y casi durante toda la noche. La persona promedio puede soportar fácilmente un ayuno de muchas semanas (con tal que disponga de agua), y se ha hecho ayunar por muchos meses a pacientes extremadamente obesos, administrándoles solamente agua y vitaminas.

El estado absortivo puede resumirse como sigue: durante la absorción de una comida normal, la glucosa proporciona la fuente principal de energía; tan sólo una parte reducida de los aminoácidos y grasa absorbidos se utiliza finalmente en la producción de energía; otra parte de los aminoácidos y grasa se emplea respectivamente en la repetida síntesis de proteínas y grasa estructural cuya degradación es continua; la mayor parte de los aminoácidos y grasa como también la gran cantidad de carbohidrato no-oxidado para la producción de energía se transforma en grasa de tejido adiposo.

En el estado postabsortivo, el carbohidrato se sintetiza en el cuerpo, pero se reduce en gran manera su utilización en la producción de energía; la oxidación de la grasa endógena atiende la mayor parte del suministro energético del cuerpo; se restringe la síntesis de grasa y proteína, y ocurre una degración neta.

Las Figuras 13-5 y 13-6 resumen las vías principales que hemos de explicar. Aunque, a primera vista, pueden parecer complicadas, presentan poca dificultad después de explicar los elementos, y a ellas hay que aludir constantemente durante la siguiente exposición. El dominio de este material es esencial para la comprensión de los mecanismos hormonales que controlan e integran el metabolismo.

Estado absortivo

Supondremos una comida promedio que contenga aproximadamente un 65 por ciento de carbohidrato, un 25 por ciento de proteína, y un 10 por ciento de grasa. Recuérdese que, según el Capítulo 12, estos nutrientes pasan del tracto gastrointestinal a la sangre y a la linfa, primordialmente como monosacáridos, aminoácidos, y triglicéridos, respectivamente. Los dos primeros grupos entran a la sangre, la cual sale del tracto gastrointestinal para ir directamente al hígado, permitiéndole a esta notable fábrica bioquímica alterar la composición de la sangre antes de ser bombeada al resto del cuerpo. Por el contrario, las gotas de grasa son reabsorbidas en la linfa y no en la sangre.

Glucosa Gran parte del carbohidrato absorbido es galactosa y fructosa, pero dado que el hígado convierte inmediatamente la mayoría de estos carbohidratos en glucosa (y puesto que la fructosa entra esencialmente por las mismas vías metabólicas que utiliza la glucosa), nos referiremos simplemente a estos azúcares con la denominación de glucosa. Como se observa en la Figura 13-5, gran parte del carbohidrato absorbido entra a las células hepáticas, pero una parte reducida se oxida para la producción de energía, en lugar de incorporarse al polisacárido glicógeno o transformarse en grasa. No puede sobreestimarse la importancia de la glucosa como precursor de la grasa; adviértase que la glucosa suministra la mitad tanto del glicerol como de los ácidos grasos de los triglicéridos. Parte de esta grasa sintetizada en el hígado puede ser almacenada allí, pero la mayor parte es transportada al interior de la sangre, de la cual entra a las células del tejido adiposo. Buena parte de la glucosa absorbida que en lugar de penetrar a las células hepáticas se quedó en la sangre, entra a las células de tejido adiposo, donde es transformada en grasa; otra parte se almacena como glicógeno en el músculo esquelético y algunos otros tejidos, y una gran parte entra a las diversas células del cuerpo y se oxida convirtiéndose en bióxido de carbono y agua, atendiendo así las demandas de energía de las células. La glucosa es la fuente principal de energía del cuerpo durante el estado absortivo.

Triglicéridos Casi toda la grasa ingerida llega por absorción a la linfa, en forma de gotas de grasa (*quilomicrones*) que contienen primordialmente triglicéridos, y entran a las células del tejido adiposo, donde quedan almacenadas. Hay pues tres fuentes principales de triglicérido del tejido adiposo: (*1*) TG ingerido, (*2*) TG sintetizado en el tejido adiposo a partir de la glucosa, (*3*) TG sintetizado en el hígado y transportado al

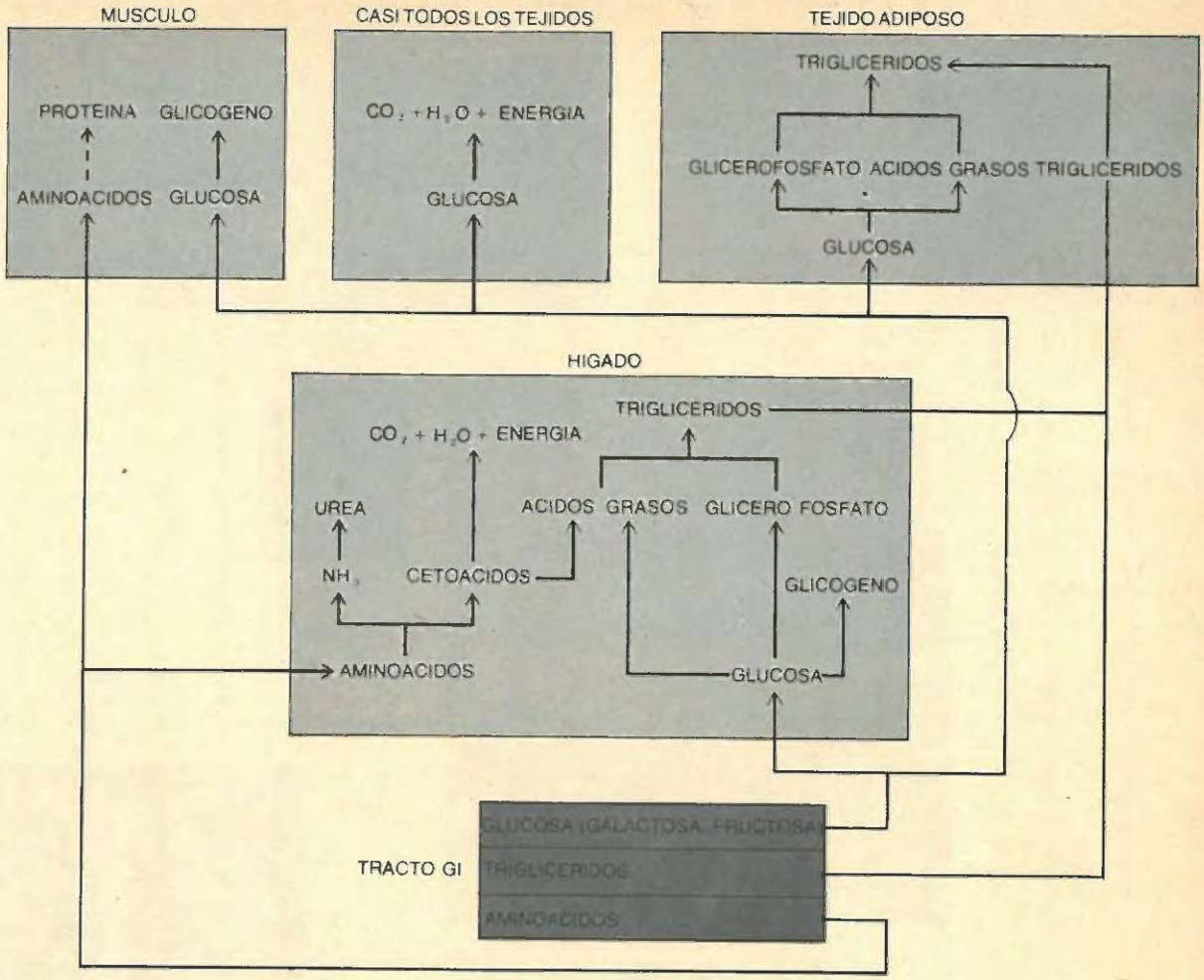


FIGURA 13-5
Principales vías metabólicas de la fase absortiva.

tejido adiposo por medio de la sangre. Por razones de simplificación, no mostramos en la Figura 13-5 que durante el estado absortivo una parte de la grasa es también oxidada por diversos órganos a fin de producir energía. La cantidad real utilizada depende del contenido de la comida y del estado de nutrición de la persona.

Aminoácidos Muchos de los aminoácidos absorbidos entran a las células hepáticas y se convierten completamente en carbohidrato (cetoácidos) mediante la remoción de la parte NH_3 de la molécula. El amoníaco es convertido por el hígado en urea, la cual se difunde en la sangre y es excretada por los riñones. Los cetoácidos pueden entrar luego al ciclo de ácido tricarboxilo de Krebs y oxidarse a fin de suministrar energía a las células hepáticas; indudablemente el hígado constituye un caso especial en cuanto, por medio de esta interconversión, los aminoácidos suministran buena parte de su energía durante el estado absortivo. Finalmente, los cetoácidos pueden también convertirse en ácidos grasos, participando así en la síntesis de la grasa que realiza el hígado. Los aminoácidos ingeridos que no toman las células hepáticas entran a otras células del cuerpo (Figura 13-5). Aunque virtualmente todas las células requieren un suministro constante de aminoácidos para la síntesis de proteínas, hemos simplificado el diagrama al presentar solamente músculo, ya que éste constituye la mayor parte de la masa del cuerpo, y contiene por lo tanto la fuente principal, desde el punto de vista cuantitativo, de la proteína del cuerpo. Aunque en grado mucho menor, otros órganos participan naturalmente en los intercambios de aminoácidos que ocurren en los estados absortivo y postabsortivo. Después de entrar a la célula, la mayoría de los aminoácidos se sintetizan en proteína. Este proceso está representado por la línea punteada de la Figura 13-5 a fin de llamar la atención respecto de algo importante: el exceso de aminoácidos *no* se almacena en forma de proteína, en el sentido de que la glucosa y la grasa se almacenan en forma de grasa y, en menor medida, en forma de glicógeno. La ingestión de grandes cantidades de proteínas no aumentan significativamente la proteína del cuerpo; el exceso de aminoácidos tan sólo se convierte en carbohidrato o grasa. Por otra parte, un suministro mínimo de aminoácidos ingeridos es esencial para mantener los depósitos normales de proteína sin que se produzca una disminución neta en el músculo y otros tejidos. En los estados absortivo y postabsortivo alternos ordinarios, las fluctuaciones en la proteína total del cuerpo son relativamente pequeñas[1].

[1] Esta explicación vale tan sólo naturalmente para el adulto; el niño, que está creciendo presenta un aumento continuo de proteína en el cuerpo.

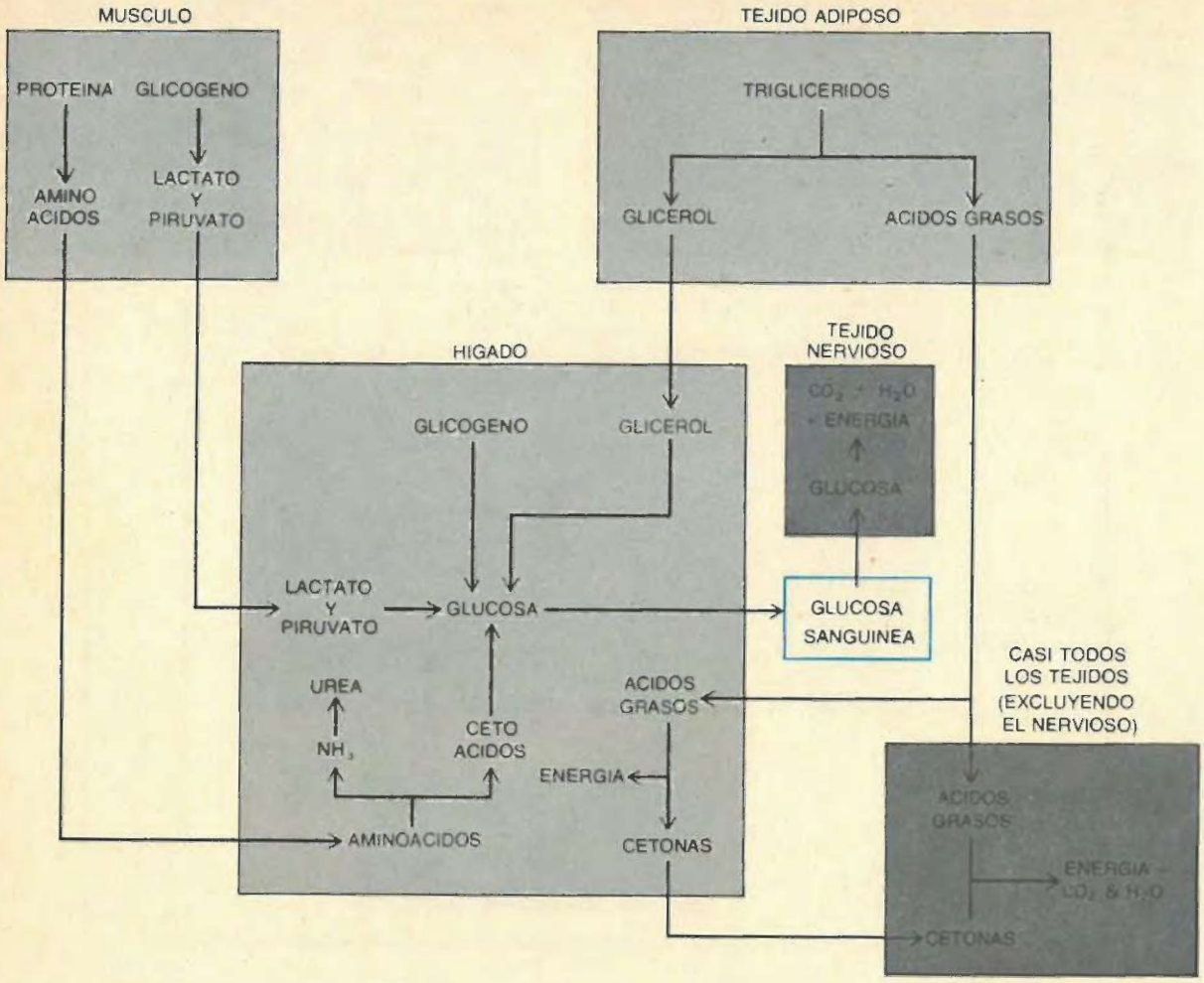


FIGURA 13-6
Principales vías metabólicas de la fase postabsortiva (ayuno). El enfoque central es la regulación de la concentración de la glucosa sanguínea.

Resumen Durante el período absortivo, la energía es suministrada ante todo por la glucosa, los depósitos de proteína se mantienen, y el exceso de calorías (no importa cuál sea su fuente) se almacena ante todo en forma de grasa. El glicógeno constituye una forma de depósito de carbohidrato cuantitativamente menos importante. La utilización de la grasa para almacenar exceso de calorías constituye una adaptación excelente para los animales móviles, dado que 1 g de TG contiene más del doble de calorías de 1 g de proteína o glicógeno, y el peso de los depósitos de grasa almacenada es mínimo por haber muy poca agua en el tejido adiposo.

Estado postabsortivo

El problema esencial en este período consiste en que no se absorbe del tracto intestinal glucosa alguna y, sin embargo, debe mantenerse la concentración plasmática de glucosa porque el sistema nervioso la necesita en forma obligada; o sea, es incapaz de oxidar ningún otro nutriente para la producción de energía.[1] La falta de un suministro adecuado de glucosa al cerebro causa lesión, coma, y aun la muerte, en minutos. Los eventos del estado postabsortivo pueden tal vez estudiarse en la mejor de las formas teniendo en cuenta la manera como se mantiene la concentración sanguínea de la glucosa. Tales eventos se clasifican en dos categorías: fuentes de glucosa, y economía de glucosa y utilización de la grasa.

Fuente de glucosa sanguínea Las fuentes de glucosa sanguínea durante el ayuno (Figura 13-6) son como sigue:

1 Los depósitos de glicógeno del hígado se abren para liberar glucosa pero resultan adecuados tan sólo para un tiempo limitado. Al terminarse el período absortivo, el hígado normal contiene menos de 100 g de glicógeno, lo cual, al nivel de 4 kcal/ g, suministra 400 kcal, suficientes para satisfacer las necesidades calóricas totales del cuerpo durante 4 horas solamente.

2 El glicógeno del músculo (y en menor medida el de otros tejidos) suministra aproximadamente la misma cantidad de glucosa que proporciona el hígado. Surge una complicación porque el músculo carece de la enzima necesaria para formar glucosa libre a partir del glicógeno.[2] Pero la glicólisis degrada el glicógeno en piruvato y lac-

[1] Hay una excepción importante que se expondrá en seguida. A través de varios pasos, el glicógeno del músculo se degrada, no en glucosa libre, sino en glucosa 6-fosfato, que luego se cataboliza mediante glicólisis y el ciclo de Krebs, para la producción de energía.

tato, que luego se liberan en la sangre, circulan hacia el hígado, y se sintetizan en glucosa. Así pues, el glicógeno del músculo contribuye a la glucosa sanguínea indirectamente a través del hígado.

3 Como se observa en la Figura 13-6, el catabolismo de los triglicéridos produce glicerol y ácidos grasos. El primero puede ser convertido en glucosa por el hígado, no así el segundo. Una fuente potencial de glucosa es, por lo tanto, la degradación del triglicérido del tejido adiposo, en la cual se libera glicerol que va a la sangre, y circula luego hacia el hígado, convirtiéndose en glucosa.

4 La fuente principal de glucosa sanguínea en los períodos prolongados de ayuno procede de la proteína. Las grandes cantidades de proteína del músculo y, en menor medida, de otros tejidos no son absolutamente esenciales para el funcionamiento celular, esto es, una parte considerable de la proteína celular puede ser catabolizada, como en el caso del ayuno prolongado, sin implicar esto un mal funcionamiento celular grave. Este proceso tiene naturalmente sus límites, y la pérdida continuada de proteínas significa, en última instancia, desintegración funcional, enfermedad, y muerte. Antes de llegar a este punto, la degradación de las proteínas puede proporcionar grandes cantidades de aminoácidos que el hígado convierte en glucosa.

Resumiendo, para la supervivencia del cerebro, debe mantenerse la concentración plasmática de glucosa. Los depósitos de glicógeno, particularmente los del hígado, constituyen la primera línea de defensa, son de rápido desplazamiento, y pueden satisfacer las necesidades del cuerpo durante varias horas, pero resultan inadecuados para períodos más prolongados. En tales condiciones, la proteína y, en menor medida, la grasa suministran respectivamente aminoácidos y glicerol, para la producción de glucosa por parte del hígado. La síntesis hepática de glucosa a partir de piruvato, lactato, glicerol, y aminoácidos se denomina *gluconeogénesis*, esto es, formación nueva de glucosa. Durante un ayuno de 24 horas, asciende aproximadamente a 180 g de glucosa. Se creía que el hígado era el único órgano humano capaz de sintetizar glucosa, pero actualmente se sabe que los riñones son capaces de una actividad similar, particularmente en un ayuno prolongado (de varias semanas), al final del cual ellos pueden aportar tanta glucosa como el hígado.

Economía de glucosa y utilización de la grasa Un cálculo superficial revela que ni aun los 180 g de glucosa diaria producida por el hígado durante el ayuno pueden tal vez satisfacer todas las necesidades de energía del cuerpo: 180 g/día × 4 kcal/g = 720 kcal/día, mientras el gasto total normal de energía oscila entre 1.500 y 3.000 kcal/día. El imprescindible ajuste subsiguiente debe ocurrir por lo tanto durante la transición del estado absortivo al postabsortivo: el sistema nervioso continúa utilizando de manera normal la glucosa, pero virtualmente todos los demás órganos y tejidos reducen en forma notable su oxidación de glucosa, y dependen ante todo de la grasa como fuente de energía, economizando así la glucosa producida por el hígado a fin de atender las necesidades obligatorias del sistema nervioso. El paso esencial es el catabolismo del TG del tejido adiposo para liberar ácidos grasos en la sangre. Estos ácidos grasos son tomados posiblemente por todos los tejidos (excluyendo el del sistema nervioso), entran al ciclo de Krebs, se oxidan en bióxido de carbono y agua, y de esa manera suministra energía. El hígado utiliza también los ácidos grasos como fuente de energía, economizando en tal forma aminoácidos (que son su fuente ordinaria de energía) para la síntesis de glucosa. Sin embargo, la manipulación de los ácidos grasos por parte del hígado durante el ayuno es un caso único; los oxida en acetil CoA que, en lugar de oxidarse ulteriormente a través de la vía de Krebs, se somete a un proceso que origina un grupo de compuestos denominados *cuerpos cetónicos*. Una de tales sustancias es la acetona, parte de la cual se espira y causa el olor característico del aliento que se siente en las personas sometidas a un ayuno prolongado o aquejadas de diabetes mellitus grave no-tratada. La importancia de este proceso consiste en que los cuerpos cetónicos son liberados hacia la sangre y suministran una fuente considerable de energía a los numerosos tejidos capaces de oxidarlos a través de la vía del ciclo de Krebs.

El resultado neto de la degradación del tejido adiposo durante el ayuno (hasta de 160 g/día) es el aprovisionamiento de energía para el cuerpo, y la economía de glucosa para el cerebro. Los efectos combinados de la gluconeogénesis y el desplazamiento hacia la utilización de la grasa son de tal efectividad que, después de varios días de un ayuno total, la concentración plasmática de glucosa se reduce tan sólo en un porcentaje bajo. Después de un mes, ha rebajado sólo en un 25 por ciento.

Los estudios recientes han revelado un cambio importante que se produce en el metabolismo cerebral al prolongarse la inanición. Aparentemente, después de 4 o 5 días de ayuno, no vale ya la generalización de que el cerebro es un usuario obligado de la glucosa, porque el cerebro empieza a utilizar grandes cantidades de cuerpos cetónicos, como también glucosa, a fin de proveerse de fuente de energía. Esto se hace posible mediante la activación de varias enzimas cerebrales requeridas para la utilización de los cuerpos cetónicos. Es considerable el valor de supervivencia de este fenómeno; si el cerebro reduce significativamente su demanda de glucosa (mediante la utilización de los cuerpos cetónicos en lugar de la glucosa), es mucho menor la cantidad de proteína que ha de degradarse para suministrar los aminoácidos que requiere la gluconeogénesis. Según esto, los depósitos de proteína han de durar mucho más tiempo, y se amplía la capacidad de soportar un ayuno prolongado sin daño grave de los tejidos.

Hasta aquí, nuestra exposición ha sido puramente descriptiva; nos referimos ahora a los factores que controlan e integran en forma muy precisa estas vías metabólicas y estas transformaciones. Sin duda alguna, el factor individual más importante es la insulina. Como antes, el lector debe tener presentes en todo momento las Figuras 13-5 y 13-6. Enfocaremos ante todo las preguntas siguientes (Figura 13-7) originadas en la exposición anterior: (*1*) ¿qué controla el desplazamiento del anabolismo neto de la proteína, glicógeno, y TG al catabolismo neto? (*2*) ¿Qué induce ante todo la utilización de la glucosa durante la absorción, y la utilización de la grasa durante el ayuno, esto es, cómo "saben" las células que deben comenzar la oxidación de ácidos grasos y cuerpos cetónicos en lugar de utilizar la glucosa? (*3*) ¿Qué impulsa la captación neta de glucosa por parte del hígado durante la absorción y, por el contrario, la síntesis neta y liberación de glucosa (gluconeogénesis) durante el ayuno?

Insulina

La insulina es una hormona proteica secretada por los islotes de Langerhans, los cuales son conglomerados de células endocrinas del páncreas. Opera directa o indirectamente sobre la mayor parte de los tejidos del cuerpo, con la excepción notable del cerebro. Los efectos de la insulina son de tal importancia y amplitud que una inyección de dicha hormona aplicada a una persona que se encuentre en situación de ayuno duplica el patrón del estado absortivo de la Figura 13-5 (a excepción naturalmente de la ausencia de absorción gastrointestinal); y a la inversa, los pacientes que sufren de insuficiencia de insulina (diabetes mellitus) presentan el patrón postabsortivo de la Figura 13-6. Por estas solas afirmaciones

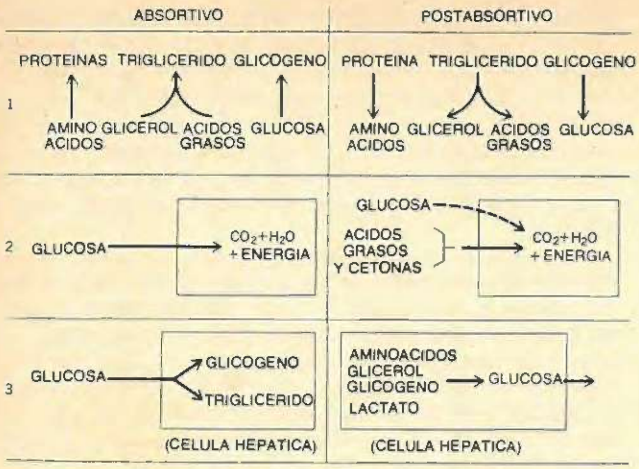


FIGURA 13-7
Resumen de los desplazamientos críticos en la transición del estado absortivo al postabsortivo.

podría parecer (correctamente) que la secreción de la insulina se estimula con la acción de comer y se inhibe con el ayuno.

Efectos de la insulina

Captación de glucosa La glucosa entra a la mayoría de las células mediante el mecanismo de transporte intervenido que en el Capítulo 2 describimos como difusión facilitada. El efecto individual más importante ejercido por la insulina es el de estimular tal difusión facilitada de glucosa hacia el interior de ciertas células, particularmente del músculo y tejido adiposo (Figura 13-8). La razón debe ser clara; la mayor entrada de glucosa a las células aumenta la disponibilidad de glucosa para todas las reacciones en que ésta participa. Así pues, la oxidación de la glucosa, la síntesis de la grasa, y la síntesis de glicógeno, o sea, los principales eventos del estado absortivo, son, en su totalidad, objeto de estimulación. Es importante anotar que la insulina *no* altera la captación de glucosa por parte del cerebro, ni influye en el transporte activo de la glucosa a través del túbulo renal y del epitelio gastrointestinal. Este solo efecto pareció en otro tiempo tan poderoso que muchos expertos llegaron a creer que era el único ejercido por la insulina, pero actualmente se ha demostrado que ésta tiene otros efectos directos que refuerzan su papel de hormona dominante durante el período absortivo.

Estimulación de la síntesis de glicógeno Como se demostró anteriormente, el aumento de captación de glucosa estimula de suyo la síntesis de glicógeno. Además, la insulina aumenta también la actividad de la enzima que cataliza el paso limitador de la tasa, en la síntesis de glicógeno. De esta manera, la insulina asegura la transformación de la glucosa en glicógeno mediante un efecto de doble posibilidad.

Inhibición de la degradación de TG El aumento de entrada de glucosa al tejido adiposo facilita la síntesis de los ácidos grasos y del glicerofosfato, lo cual, por la acción de masas, impulsa la síntesis de TG. Además, la insulina inhibe la enzima que cataliza la degradación de TG. La insulina incrementa por lo tanto los depósitos de TG mediante un efecto doble: el impulso de la síntesis de TG mediante la facilitación de la entrada de glucosa, y al mismo tiempo la inhibición de la degradación de TG a través de la enzima.

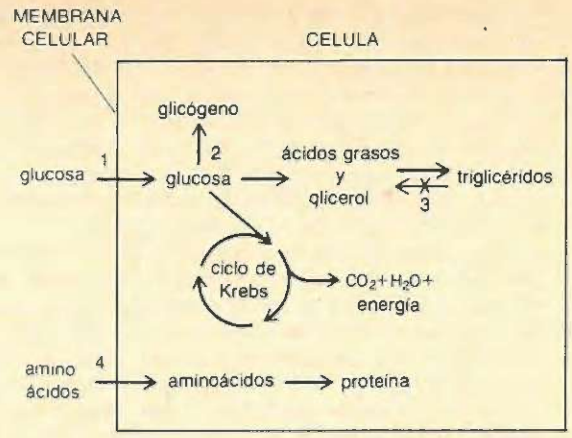


FIGURA 13-8
Principales efectos de la insulina en el metabolismo orgánico. Los números indican los diferentes efectos directos; los demás son los efectos indirectos del incremento de entrada de glucosa y aminoácidos. La X que hay sobre la flecha 3 indica la inhibición de la degradación de TG.

Estimulación de la síntesis de proteínas La síntesis neta de proteínas es incrementada también por la insulina que estimula el transporte activo de los aminoácidos a través de la membrana, especialmente hacia el interior de las células musculares. Así pues, en forma análoga a la descrita para la glucosa, la mayor entrada de aminoácidos desplaza el equilibrio intracelular de las proteínas hacia la síntesis neta. La insulina tiene asimismo efectos importantes en la maquinaria ribosomática sintetizadora de proteína.

Efectos en otras enzimas hepáticas La insulina causa cambios en las actividades o concentraciones de casi todas las enzimas hepáticas críticas comprometidas en la utilización o síntesis de glucosa. Como podría predecirse, las primeras son todas estimuladas, mientras las segundas son inhibidas. Los mecanismos precisos mediante los cuales la insulina induce tales cambios son todavía objeto apenas de mediana comprensión.

La otra cara de la moneda Nos hemos ocupado hasta aquí de los efectos positivos de la insulina. Es claro que la deficiencia de ésta ha de tener los resultados opuestos. Las altas tasas de entrada y oxidación de glucosa (excepto en el cerebro) y el anabolismo neto del glicógeno, proteína, y TG dependen todos de la presencia de altas concentraciones sanguíneas de insulina; al reducirse la concentración sanguínea, se desplaza el patrón metabólico hacia la disminución de entrada y oxidación de glucosa y hacia un catabolismo neto de glicógeno, proteína, y TG. En otros términos, estas vías metabólicas se hallan en estado dinámico, capaces de proceder, en términos de efecto neto, en una u otra dirección. Por tal razón, el metabolismo de la energía puede desplazarse del patrón absortivo al postabsortivo con sólo reducir la tasa de secreción de insulina: la entrada y oxidación de la glucosa disminuyen; la degradación de glicógeno se incrementa; el catabolismo neto de proteína libera aminoácidos hacia el interior de la sangre; el catabolismo neto de TG libera glicerol y ácidos grasos hacia la sangre, y la mayor concentración sanguínea de ácidos grasos resultante facilita la captación celular de ácidos grasos, lo cual a su vez estimula la oxidación de los ácidos grasos; y la gluconeogénesis es estimulada no sólo por el aumento de disponibilidad de precursores (aminoácidos y glicerol) sino también por los cambios enzimáticos

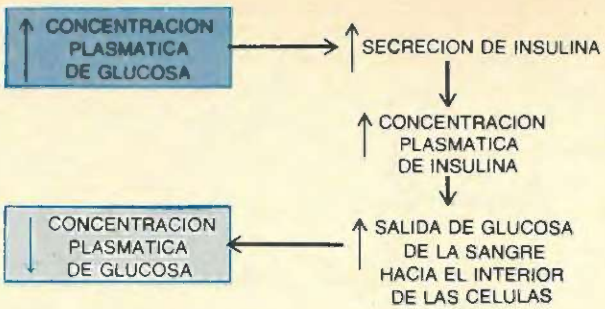


FIGURA 13-9
Naturaleza de retroalimentación negativa del control de la glucosa plasmática sobre la secreción de insulina.

producidos en el hígado mismo. La glucosa puede ser utilizada por el cerebro, dado que su captación de glucosa no depende de la insulina. A pesar de su gran importancia, la insulina no es la única hormona que controla estos patrones. Más adelante se expondrá el papel de otras hormonas.

Control de la secreción de insulina

La secreción de insulina está controlada directamente por la concentración de glucosa de la sangre que fluye a través del páncreas, sistema sencillo que no requiere participación alguna de los nervios u otras hormonas. Un aumento en la concentración sanguínea de glucosa estimula la secreción de insulina; y a la inversa, una reducción inhibe la secreción. La naturaleza de retroalimentación de este sistema aparece en la Figura 13-9. Una elevación de la glucosa plasmática estimula la secreción de insulina; ésta induce la entrada rápida de glucosa al interior de las células; tal transferencia de glucosa fuera de la sangre reduce la concentración sanguínea de glucosa, suspendiendo así el estímulo a la secreción de insulina, la cual regresa a su nivel anterior.

La Figura 13-10 ilustra los cambios típicos producidos en las concentraciones de glucosa e insulina plasmáticas, a raíz de una comida normal de carbohidratos. Adviértase la estrecha asoción entre la elevación de la concentración sanguínea (resultante de la absorción gastrointestinal) y el aumento de insulina plasmática inducido por la elevación de la glucosa. Los bajos valores postabsortivos de las concentraciones de glucosa e insulina plasmáticas no son los más bajos que puedan alcanzarse, y el ayuno prolongado induce reducciones aún mayores de ambas variables hasta ser la insulina escasamente detectable en la sangre.

Aunque alguna vez se creyó que la glucosa plasmática constituía el único control sobre la secreción de insulina, tal no es el caso, porque la secreción de insulina es sensible a otros tipos numerosos de estímulo. Uno de los más importantes es la concentración plasmática de ciertos aminoácidos, cuya concentración elevada causa un aumento de secreción de insulina. Esto se entiende fácilmente puesto que las concentraciones de aminoácidos se incrementan después de comer, especialmente si se trata de una comida rica en proteínas. El aumento de insulina estimula la captación celular de estos aminoácidos. Hay asimismo cierto control nervioso y hormonal directo sobre la secreción de insulina; por ejemplo, las hormonas gastrointestinales descritas en el Capítulo 12 pueden estimular la secreción de insulina.

Diabetes mellitus

El nombre diabetes que significa sifón o flujo a través de, lo utilizaron los griegos hace más de 2.000 años para describir la cantidad inusitadamente voluminosa de orina excretada por ciertas personas. El término mellitus, que significa dulce, sirve para distinguir de las grandes cantidades de orina insípida producida por personas que sufren de deficiencia de HAD Capítulo 11). Este dulce de la orina se registró por primera vez en el siglo diecisiete, pero en Inglaterra la enfermedad llevaba mucho tiempo de llamarse mal de orina. Por razón de la pérdida notable de peso, no obstante la gran ingestión de alimentos, se creía que la sustancia del cuerpo se estaba disolviendo y derramándose a través del tracto urinario, concepto que no distaba mucho de la realidad. En 1889, se produjo la diabetes experimental en perros mediante la extracción quirúrgica del páncreas, y 32 años más tarde, en 1921, Banting y Best descubrieron la insulina.

La tendencia a la diabetes puede heredarse. Decimos tendencia porque la diabetes no es con frecuencia una enfermedad total o nula; puede desarrollarse lentamente, y los indicios manifiestos no pueden menos de desaparecer mediante recursos apropiados, como lo es la reducción de peso. La causa de la diabetes es la deficiencia relativa de insulina. Expusimos cómo la disminución en la concentración de insulina induce virtualmente todos los cambios metabólicos característicos del estado de ayuno (Figura 13-6). El cuadro que presenta un diabético carente de tratamiento es una caricatura burda de tal estado (Figura 13-11). El catabolismo del triglicérido con la elevación resultante de los ácidos grasos plasmáticos y de los cuerpos cetónicos es una respuesta apropiada porque estas sustancias deben suministrarles energía a las células del cuerpo, las cuales se hallan impedidas para tomar la glucosa adecuada por razón de la deficiencia de insulina. Por el contrario, el catabolismo del glicógeno y la proteína, y la notable gluconeogénesis, tan importantes para el mantenimiento de la glucosa plasmática durante el ayuno, resultan completamente inapropiados en el caso del diabético puesto que, dada la imposibilidad de entrar a las células, su glucosa plasmática se encuentra ya alta. Estas reacciones sirven tan sólo para elevar aún más la glucosa plasmática, con consecuencias desastrosas. Esta paradoja es la esencia de la situación del diabético: la inanición celular en presencia de una glucosa plasmática notablemente ele-

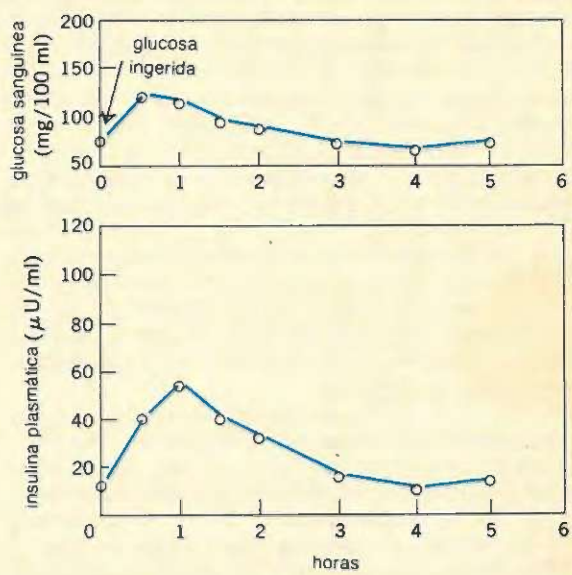


FIGURA 13-10
Concentraciones sanguíneas de glucosa e insulina que siguen a la ingestión de 100 gramos de glucosa. Estudio realizado en sujetos humanos normales (*Adaptado de Daughaday y Kipnis.*)

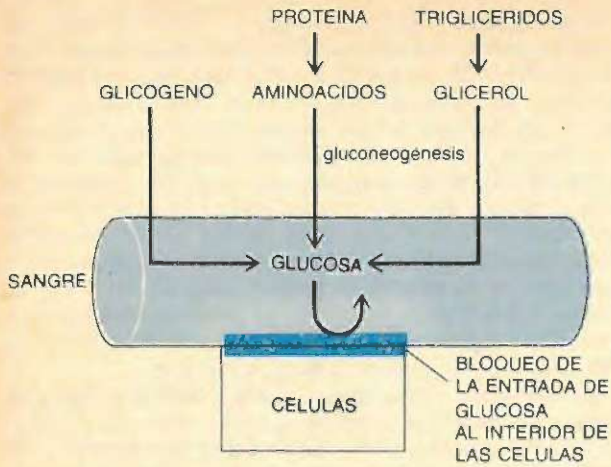


FIGURA 13-11
Factores que elevan la concentración de glucosa sanguínea durante la deficiencia insulínica.

vada. Sólo el cerebro se libra de la privación de glucosa por no depender de la insulina su captación de ella. La consecuencia evidente de estos procesos catabólicos es la pérdida progresiva de peso, no obstante el aumento de ingestión de alimentos motivado por el hambre constante. El carbohidrato y proteína ingeridos simplemente se convierten en glucosa, lo cual aumenta aún más la glucosa plasmática sin que se logre empero disponibilidad alguna.

La elevada glucosa plasmática de la diabetes es de suyo relativamente inofensiva, pero induce cambios de graves consecuencias en el funcionamiento renal. En el Capítulo 11 indicamos que una persona normal no excreta glucosa porque la totalidad de la glucosa filtrada en el glomérulo es reabsorbida por los túbulos. Sin embargo, la elevada glucosa plasmática de la diabetes puede incrementar la carga de glucosa filtrada hasta el punto de sobrepasar la capacidad reabsortiva tubular máxima, y pueden entonces excretarse grandes cantidades de glucosa. Por las mismas razones pueden aparecer en la orina cantidades enormes de cuerpos cetónicos. Estas pérdidas urinarias naturalmente sólo agravan la situación por privar el cuerpo todavía más de sus nutrientes. Mucho más grave es, sin embargo, el efecto de estos solutos en la excreción de sodio y agua. En el Capítulo 11 vimos que la reabsorción tubular de agua es un proceso pasivo inducido por la reabsorción activa de solutos. En la diabetes, la fuerza osmótica ejercida por la glucosa y cuerpos cetónicos no-reabsorbidos mantiene el agua en el túbulo, impidiendo así su reabsorción. Por varias razones (los mecanismos sobrepasan los límites de este libro) se retarda también la reabsorción de sodio. El resultado neto es el de una excreción acentuada de sodio y agua, que conduce mediante la secuencia de eventos de la Figura 13-12, a la hipotensión, lesión cerebral, y a la muerte.

Otra anormalidad grave de la diabetes es el notable aumento de concentración de ion hidrógeno, debido ante todo a la acumulación de cuerpos cetónicos que, en calidad de ácidos moderadamente fuertes, generan, por disociación, grandes cantidades de ion hidrógeno. Los riñones responden a tal aumento excretando una cantidad mayor de ion hidrógeno y son en general capaces de mantener un equilibrio aceptable, por lo menos mientras la reducción de volumen que se explicó no interfiera la función renal. ¿Qué efecto produce el aumento de concentración de ion hidrógeno en la respiración? Se incrementa notablemente la ventilación, en respuesta a la estimulación de los centros respiratorios bulbares por parte

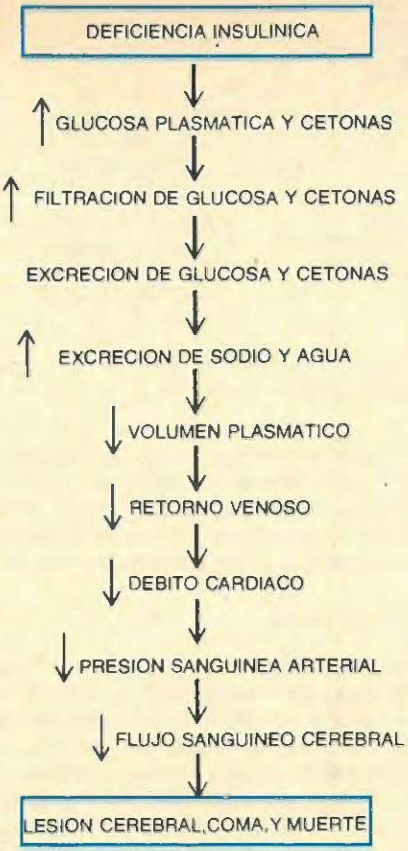


FIGURA 13-12
Efectos que la deficiencia insulínica grave, no tratada, causa en la función renal.

del ion hidrógeno, y el exceso de excreción de bióxido de carbono resultante ayuda todavía más a mantener la concentración de ion hidrógeno por debajo de los límites letales.

Asociadas con la diabetes están la arteriosclerosis, enfermedad de los vasos sanguíneos y de los nervios, la propensión a la infección, y otra gran cantidad de anormalidades. Se alegaba anteriormente que estos problemas derivados se originaban en la deficiencia de insulina, pero tal opinión es hoy muy discutida pues se ha demostrado que el tratamiento con insulina las retarda o disminuye pero no las hace desaparecer. Muchos entendidos en la materia creen actualmente que ciertos defectos distintos de la deficiencia de insulina contribuyen al cuadro diabético total.

Hoy día se investiga la observación de que muchos diabéticos presentan en realidad concentraciones de insulina plasmática normales o elevadas. Así pues, en estos casos, la diabetes no se debe a una deficiencia *absoluta* de insulina sino a una deficiencia *relativa*. En otros términos, algún factor o factores adicionales deben existir que combatan algunas de las acciones de la insulina. Varias hormonas ejercen efectos que se oponen a los de la insulina, pero únicamente en un número reducido de pacientes puede atribuirse la enfermedad a las cantidades excesivas de estas hormonas. Un indicio importante puede ser la relación estrecha entre la obesidad y el desarrollo de la diabetes en la edad madura. Juntamente con el hecho de ejercer la insulina efectos profundos en el tejido adiposo, tal asociación ha estimulado la formulación de gran cantidad de teorías y la realización de numerosas investigaciones en búsqueda de la secuencia posible de eventos. De todos modos, no hay duda de que la simple reducción de

peso es, con frecuencia, suficiente para eliminar las manifestaciones químicas de la diabetes.

El tratamiento de la diabetes va encaminado a mantener la glucosa plasmática en un nivel relativamente normal. La privación de azúcares concentrados (el de los bombones, por ejemplo) ayuda hasta cierto punto, pero la terapia principal es la administración de insulina que debe aplicarse en inyección dado que, como proteína, es degradada por las enzimas gastrointestinales. La dosis debe determinarse cuidadosamente puesto que una sobredosis reduce de manera anormal la concentración plasmática de glucosa y causa lesión cerebral, coma, y aun la muerte. Otro tipo de terapia ha resultado ser útil; las drogas que no tienen insulina y pueden tomarse por vía oral operan sobre las células de los islotes estimulando la secreción de insulina. Así pues, la terapia se lleva a cabo actualmente con la propia insulina del paciente. Estos fármacos, desafortunadamente, no son efectivos sino en un número reducido de pacientes porque en los demás el mal funcionamiento de las células de los islotes es de tal gravedad que la droga no puede estimular la secreción endógena de insulina. Actualmente se trata de introducir otros tipos de medicina oral.

Epinefrina, glucagón, y hormona del crecimiento

Efectos metabólicos

Hemos dedicado tanto espacio a la fisiología de la insulina por razón de su papel central en la regulación del metabolismo orgánico. Debemos referirnos ahora a las otras tres hormonas que desempeñan papeles primordiales en el control de los ajustes metabólicos requeridos para banquetear o ayunar: la epinefrina, la principal hormona secretada por la medula suprarrenal; el glucagón, secretado por las células α de los islotes pancreáticos; y la hormona del crecimiento (GH), procedente de la hipófisis anterior. La mayoría de los efectos principales de estas hormonas en el metabolismo orgánico se oponen a los de la insulina y aparecen enumerados en la Tabla 13-1. La intensidad de cualquier efecto dado varía de una hormona a otra, y se discute todavía la importancia de algunos de estos efectos, pero para nuestros propósitos actuales no es necesario entrar en estos detalles. Obsérvese que los resultados generales de los efectos de las tres hormonas son exactamente los opuestos a los de la insulina: elevación de las concentraciones de glucosa y ácidos grasos del plasma. Esta última facilita la utilización celular de los ácidos grasos, economía de la glucosa, y mantenimiento de la glucosa plasmática.

Control de la secreción

Por el conocimiento de estos efectos, se supondría lógicamente que la secreción de estas hormonas (y la actividad de los nervios simpáticos que van al tejido adiposo y a las células hepáticas) debería incrementarse en el período postabsortivo y en el ayuno prolongado, y tal es el caso. El estímulo es el mismo para los tres, a saber, una reducción siquiera iniciada de la concentración de glucosa plasmática (aunque difieren los receptores o las vías, o unos y otras.) El valor de adaptación de tales reflejos es obvio; una decreciente glucosa plasmática estimula el aumento de liberación de las hormonas que, por sus efectos sobre el metabolismo, ayudan a restablecer los niveles normales de la glucosa sanguínea, y al mismo tiempo suministran ácidos grasos para utilización de las células. Y a la inversa, un aumento por lo menos desencadenado en la glucosa plasmática inhibe su secreción, lo cual ayuda a devolverle su nivel normal.

¿Cuáles son los receptores y vías de estos reflejos? El de glucagón es el más simple: las células del páncreas que secretan glucagón responden a los cambios producidos en la concentración de glucosa de la sangre que irriga el páncreas, sin que se hallen implicados otros nervios ni hormonas. Así pues, las células α y β del páncreas constituyen un sistema de pulsión-tracción para la regulación de la glucosa plasmática. Como se explicó en el Capítulo 6, la liberación de epinefrina es controlada totalmente por los nervios simpáticos preganglionares que van a la medula suprarrenal; los receptores que inician el aumento de actividad en estas neuronas (y en las vías simpáticas que van al hígado y al tejido adiposo), en respuesta a los cambios que se producen en la glucosa, son los receptores de la glucosa ubicados en el cerebro, probablemente en el hipotálamo (Figura 13-13). Como se expuso en el Capítulo 7, la secreción de la hormona del crecimiento está directamente controlada por un factor hipotalámico de liberación. Es probable que los mismos receptores cerebrales de la glucosa, descritos anteriormente respecto de la epinefrina, se comuniquen por el sistema nervioso con las neuronas hipotalámicas que secretan el factor liberador de la GH, de tal manera que una disminución de glucosa estimule la liberación del factor liberador de la GH, y éste estimule luego la secreción de GH por parte de la hipófisis anterior (Figura

TABLA 13-1
Efectos principales de la epinefrina, glucagón y hormona del crecimiento en el metabolismo de lípidos y carbohidratos

	Incremento en la degradación de glicógeno (glucogenólisis)	Incremento de la gluconeogénesis hepática	Incremento en la degradación de triglicérido del tejido adiposo (movilización de grasa)	Disminución de la captación de glucosa por parte del músculo y otros tejidos ("antagonismo de la insulina")*
Resultado:	↑ Glucosa plasmática	↑ Glucosa plasmática	↑ Acidos grasos y glicerol del plasma	↑ Glucosa plasmática
Epinefrina	Sí	Sí	Sí	No
Glucagón	Sí	Sí	Sí	No
Hormona del crecimiento	No	Sí	Sí	Sí

* Este término se ha usado tradicionalmente para indicar que la HC interfiere el efecto estimulante de la insulina sobre el sistema de transporte de glucosa, pero se discute el mecanismo de tal efecto.
La activación de los nervios simpáticos que van al hígado y al tejido adiposo produce efectos virtualmente idénticos a los de la epinefrina que se observan en la tabla.

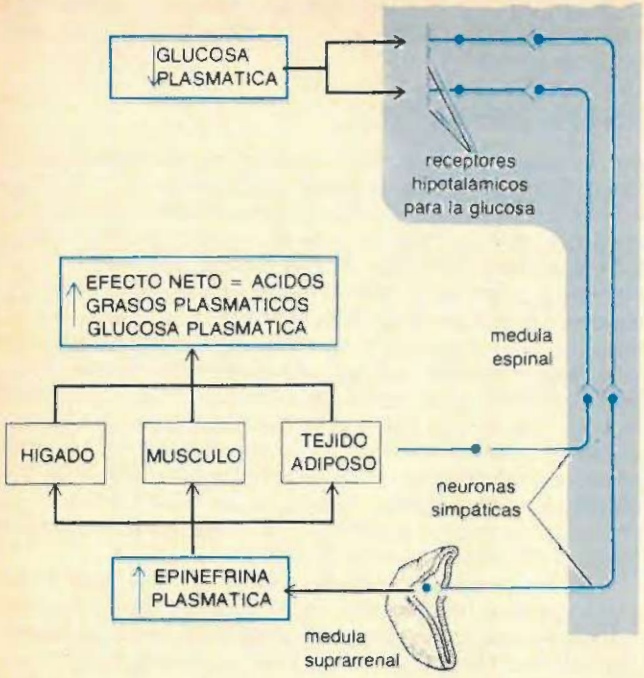


FIGURA 13-13
Control de la secreción de epinefrina y de los nervios simpáticos que van al tejido adiposo por parte de la concentración de la glucosa plasmática. La disminución de ésta estimula los receptores hipotalámicos de la glucosa y, a través de la cadena refleja que se observa, restablece las concentraciones de glucosa plasmática al nivel normal, incrementando al mismo tiempo los ácidos grasos plasmáticos.

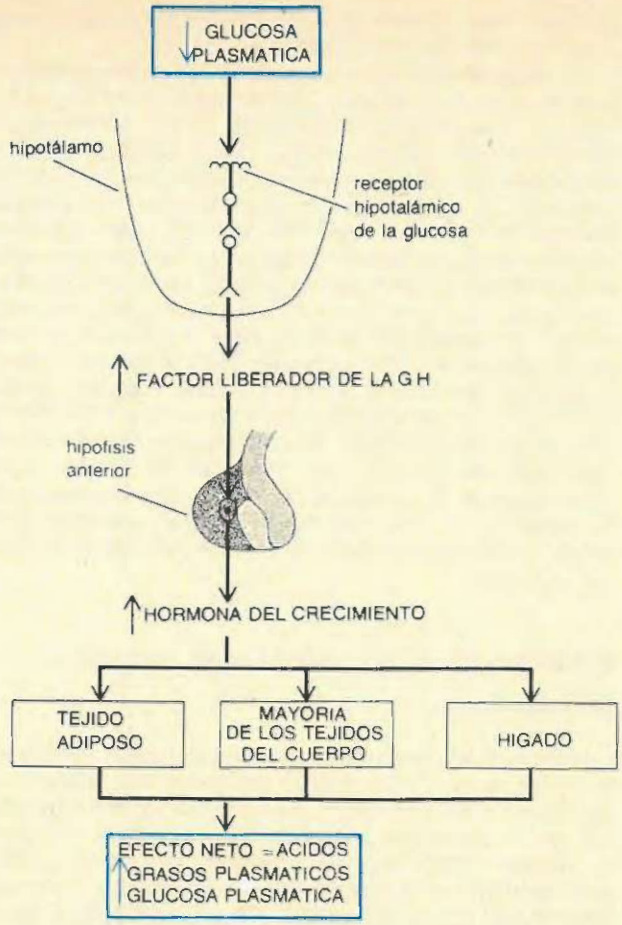


FIGURA 13-14
Control de la secreción de la hormona del crecimiento mediante la concentración de glucosa plasmática.
Una disminución de la glucosa plasmática estimula los receptores hipotalámicos de la glucosa, los cuales a su vez estimulan un aumento en la producción del factor liberador de la HC hacia los capilares portales del hipotálamo y la hipófisis anterior. La estimulación resultante de secreción de la hormona del crecimiento tiene el efecto neto de restablecer el nivel normal de la glucosa plasmática, incrementando al mismo tiempo la concentración plasmática de ácidos grasos.

13-14); y a la inversa, el aumento de glucosa inhibe la secreción de la GH mediante la reducción de la secreción del factor liberador de la GH. Hasta aquí no hay complicación; el cuerpo produce dos conjuntos de hormonas (insulina versus epinefrina, glucagón, y hormona del crecimiento) cuyas acciones e impulsos de control se oponen entre sí. Debemos, sin embargo, señalar ahora un rasgo que ocasiona cierta complicación: un segundo control importante de la secreción del glucagón y de la hormona del crecimiento es la concentración plasmática de aminoácidos (que actúa en las células α y en los receptores cerebrales de los aminoácidos respectivamente) y en este aspecto, hay identidad y no oposición entre su efecto y el de la insulina; la secreción de glucagón y GH, como la de la insulina, es fuertemente estimulada por una elevación en la concentración plasmática de los aminoácidos, tal como ocurre después de una comida rica en proteínas. Así pues, durante la absorción de una comida rica en carbohidratos y de bajo contenido proteico, ocurre un incremento en la sola secreción de insulina a causa de la elevación en la glucosa plasmática, pero durante la absorción de una comida de poco carbohidrato y de mucha proteína, se aumentan las tres hormonas, al influjo del crecimiento de la concentración plasmática de los aminoácidos. La comida ordinaria se halla en algún punto medio entre estos dos extremos, y va acompañada de un aumento de insulina y relativamente poco cambio en el glucagón y en la GH, dado que los aumentos simultáneos producidos en la glucosa sanguínea y en los aminoácidos se contrarrestan mutuamente en lo que respecta a la secreción de glucagón y GH. Naturalmente, sin tener en cuenta el tipo de comida ingerida, el período postabsortivo va siempre acompañado de una elevación en la secreción de glucagón y GH.

¿Cuál es el valor de adaptación de la relación aminoácidos-glucagón y GH? Imagínese lo que podría ocurrir si la secreción de glucagón y GH no fuera parte de la respuesta a una comida rica en proteínas: la secreción de insulina sería incrementada por los aminoácidos pero, dada la poca ingestión de carbohidrato y por lo tanto su reducida disponibilidad para la absorción, el aumento de insulina plasmática podría causar una disminución notable y repentina de la glucosa plasmática. En realidad, el aumento de secreción de glucagón y GH causado por los aminoácidos les permite a los efectos hiperglicémicos de estas hormonas contrarrestar las acciones hipoglicémicas de la insulina, y el resultado neto es una glucosa plasmática estable. Así pues, una comida rica en proteínas, virtualmente libre de carbohidrato, puede ser absorbida con poco cambio en la glucosa plasmática, a pesar de un aumento notable en la secreción de insulina; más todavía, la glucosa derivada de los aminoácidos (al influjo del

glucagón y de la GH) puede convertirse en grasa destinada al almacenamiento calórico (al influjo de la insulina).

Hay otro valor de adaptación, tal vez de mayor importancia todavía, en el hecho de responder la GH al nivel de los aminoácidos como también al de la glucosa. Además de los efectos que se observan en la Tabla 13-1, todos los cuales se oponen a los de la insulina, la GH tiene otro efecto principal (que no aparece en la tabla) idéntico al de la insulina, a saber, la estimulación de la captación de aminoácidos y de la síntesis de proteínas por parte de la mayoría de las células del cuerpo. Esto constituye uno de los efectos principales de la GH con respecto a la facilitación del crecimiento, y es sinérgico con el de la insulina. Por lo tanto, durante la absorción de una comida rica en proteínas, los niveles de la insulina y GH, o son altos, o permanecen inalterados (según el contenido de carbohidrato de la comida); según esto, la insulina junto con la GH estimulan fuertemente la captación y síntesis de aminoácidos, esto es, el crecimiento (en un niño) o el mantenimiento de los depósitos de proteína en un adulto. Por el contrario, durante el estado postabsortivo, es imposible la síntesis neta de proteínas dada la disminución de la insulina plasmática que en ese momento se presenta, pero el aumento de GH puede hacer al menos de freno parcial respecto del catabolismo de las proteínas, en tal forma que no se degradan cantidades de proteína superiores a las requeridas para la gluconeogénesis.

Finalmente, debe anotarse que la secreción de la hormona del crecimiento, de la epinefrina, y del glucagón es estimulada por cierta variedad de "tensiones" no-específicas, tanto físicas como emocionales. Esto constituye un mecanismo destinado a la movilización de los depósitos de energía con el fin de afrontar una situación de lucha o fuga. La interferencia inducida por la GH respecto de la captación de glucosa, podría parecer a primera vista, una respuesta de mala adaptación porque podría dar la impresión de que reduce la captación de glucosa por parte del músculo en ejercicio (en situación de "lucha" o "fuga"); sin embargo, por razones que todavía no se alcanzan a entender a fondo, la captación de glucosa por parte del músculo en ejercicio es muy rápida e independiente de las hormonas circulantes. Más todavía, los ácidos grasos movilizados están asimismo disponibles como fuente importante de energía.

Resumen

Los efectos de la epinefrina (y de los nervios simpáticos que van al hígado y al tejido adiposo), el glucagón, y la hormona del crecimiento son, en distintas formas, principalmente de oposición a los efectos de la insulina. En gran parte, la insulina puede considerarse como la "hormona de la saciedad", y las demás como las "hormonas del ayuno" (aunque, como ya se explicó, este concepto simplificado al máximo, necesita aclaraciones importantes). La insulina se incrementa durante el período absortivo, y se disminuye durante el ayuno. Por el contrario, las otras tres hormonas se aumentan durante el período postabsortivo (y presentan diversas respuestas a la acción de comer, según el contenido de la comida). La influencia de la concentración plasmática de glucosa es de máxima importancia en este aspecto, y produce efectos opuestos en la secreción de la insulina y en la secreción de las otras tres hormonas (Figura 13-15).

Además de estas cuatro hormonas, hay otras que tienen efectos importantes en el metabolismo orgánico y en el flujo de los nutrientes. Sin embargo, la secreción de estas otras hormonas –cortisol, tiroxina, y esteroides sexuales– guarda muy poca o ninguna relación con los estados absortivo y postabsortivo. No significa esto que sean secretadas a tasas constantes, sino tan sólo que éstas no son determinadas por el estado del metabolismo de la glucosa o por otros indicadores del estado absortivo-postabsortivo. Su fisiología se explica en otras secciones de este libro.

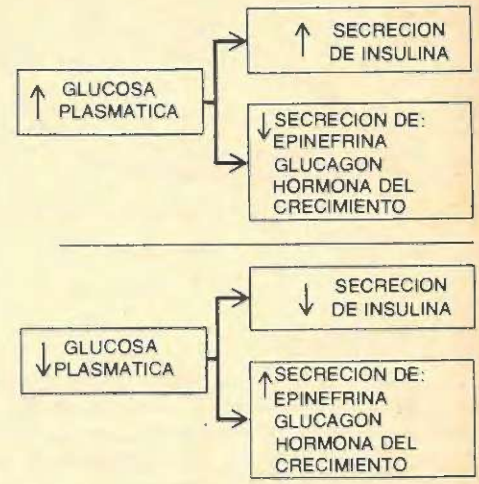


FIGURA 13-15
Resumen de los cambios hormonales inducidos por los cambios que se producen en la concentración plasmática de glucosa.

Control del Crecimiento

Un ser humano empieza como una sola célula y, mediante divisiones celulares repetidas, alcanza finalmente un total de billones. En el proceso, las células se diferencian y llegan a agruparse en tejidos especializados. Obviamente, el crecimiento y el desarrollo son procesos extraordinariamente complejos, y nuestra exposición intentará presentar tan sólo unas pocas generalizaciones, diseminadas sí pero importantes, con relación a su control.

Un simple aumento de peso por parte del cuerpo no significa necesariamente verdadero crecimiento, dado que puede representar la retención del exceso de agua o de tejido adiposo. Por el contrario, el crecimiento real implica comúnmente alargamiento de los huesos e incremento de la división celular, pero los criterios reales son el aumento de síntesis y la acumulación de proteína. En el hombre se observan dos períodos de crecimiento acelerado (Figura 13-16), el uno durante los dos primeros años de vida, que es realmente una continuación del rápido crecimiento fetal, y el otro durante la adolescencia. Adviértase, sin embargo, que el crecimiento total del cuerpo puede ser un indicador pobre de la tasa de crecimiento de órganos específicos (Figura 13-16). Sabemos relativamente poco acerca del control de muchos de estos patrones de crecimiento de los órganos individuales.

Otra implicación importante de las tasas diferenciales de crecimiento es la de que los denominados períodos críticos del crecimiento varían de un órgano a otro. De esta manera, un período de desnutrición grave durante la infancia, cuando el cerebro está creciendo con extremada rapidez, puede estancar el desarrollo cerebral, lo cual es irreversible; en cambio, resultan poco afectados los órganos de reproducción.

Factores externos que influyen en el crecimiento

La capacidad de crecimiento de un individuo está genéticamente determinada, sin que ello garantice la utilización de la

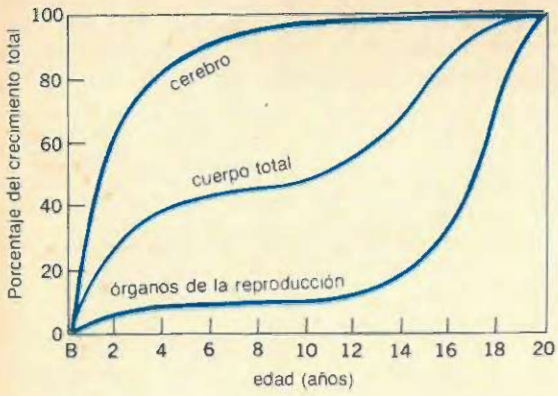


FIGURA 13-16
Tasa de crecimiento.

capacidad máxima. La adecuación del suministro alimenticio y la ausencia de enfermedades constituyen los factores externos principales que determinan el crecimiento. La falta de cantidades suficientes de cualquiera de los aminoácidos esenciales, ácidos grasos esenciales, vitaminas, o minerales interfiere el crecimiento; por lo demás, debe ser adecuado el total de proteínas y calorías. Sea cual fuere la cantidad de proteínas que se ingiera, el crecimiento no puede ser normal si la ingestión de calorías es demasiado baja, dado que la proteína simplemente se oxida para la producción de energía.

Muchos estudios han demostrado que los efectos de la desnutrición que inhiben el crecimiento son más profundos cuando ocurren en edad muy temprana. Indudablemente, la desnutrición durante la infancia puede causar un estancamiento en el crecimiento total del cuerpo (y del desarrollo cerebral, como ya se dijo). El individuo parece "encerrado" en una edad inferior de desarrollo. Una inquietud relacionada con este punto es la del posible retardo en el crecimiento del feto a causa de la desnutrición de la madre. Una de las razones de la gran importancia que tiene este interrogante consiste en que el poco peso, al momento de nacer, se asocia en forma acentuada con el aumento de mortalidad infantil; según esto, es posible que la desnutrición prenatal pueda elevar el número de muertes en los recién nacidos. La posibilidad del estancamiento irreversible del desarrollo cerebral debido a la desnutrición prenatal constituye otro aspecto importante. Los datos actuales relacionados con los seres humanos son inadecuados para contestar estas preguntas.

Y a la inversa, los profundos efectos estimulantes de la buena nutrición aparecen bien ilustrados por los quinceañeros japoneses actuales que superan en gran manera la estatura de sus padres. Por otra parte, es importante darse cuenta de que no se puede estimular el crecimiento más allá del máximo genéticamente determinado, mediante la ingestión de una cantidad de vitaminas, proteínas, o calorías que sobrepase el nivel adecuado; esto produce obesidad, no crecimiento.

La enfermedad puede detener el crecimiento, más probablemente porque el catabolismo de las proteínas se amplía por la acción del cortisol y otros factores. Si la enfermedad es pasajera, el niño, al recobrarse, presenta un crecimiento acelerado que lo lleva rápidamente a su curva normal. Los mecanismos que controlan este fenómeno importante no se conocen, pero el proceso ilustra la fuerza y la precisión de una secuencia genéticamente determinada.

Influencias hormonales en el crecimiento

Las hormonas más importantes para el crecimiento humano son las del crecimiento, la tiroxina, la insulina, los andrógenos, y el estrógeno, las cuales ejercen efectos diseminados. Además, la ACTH, la TSH, la prolactina, la FSH y la LH influyen en forma selectiva en el crecimiento y desarrollo de sus órganos destinatarios, la corteza suprarrenal, la glándula tiroides, los senos, y las gónadas, respectivamente.

Hormona del crecimiento La extracción de la pituitaria detiene el crecimiento de los animales tiernos. Y a la inversa, la administración de grandes cantidades de hormona del crecimiento a animales jóvenes causa crecimiento excesivo. Cuando después de haber desaparecido las áreas cartilaginosas de crecimiento activo de los huesos largos, se les aplica a los animales adultos un exceso de hormona del crecimiento, no se aumenta la longitud de los huesos, y se produce en ellos por el contrario un engrosamiento que los desfigura, y en otros órganos se observa un sobrecrecimiento denominado *acromegalia*. Estos experimentos tienen sus equivalentes de ocurrencia espontánea en los humanos, como se observa en la Figura 13-17. Así pues, la hormona del crecimiento es esencial para el crecimiento normal, y en cantidades excesivas puede causar crecimiento desmesurado.

Ya se explicaron los efectos que dicha hormona causa en el metabolismo orgánico; los efectos de facilitación del crecimiento se deben ante todo a su capacidad de estimular la síntesis de proteínas. Esto lo lleva a cabo incrementando el transporte de los aminoácidos a las células a través de la membrana, y también estimulando la síntesis de RNA, dos eventos esenciales para la síntesis de proteínas. La hormona del crecimiento causa también grandes incrementos en la actividad mitótica y división celular, los otros elementos importantes del crecimiento.

Los efectos en el hueso son sorprendentes. El hueso es un tejido vivo que consta de una *matriz proteica*, en la cual se depositan *sales de calcio* (particularmente fosfatos). Las células responsables de extender esta matriz son los *osteoblastos*. El crecimiento de un hueso largo depende de los estratos de cartílago, de proliferación activa (*placas epifisiarias*) en los extremos del hueso. Los osteoblastos, en el extremo de las placas epifisiarias, convierten el tejido cartilaginoso en hueso, mientras en las placas se forma simultáneamente cartílago nuevo (Figura 13-18). La hormona del crecimiento facilita este alargamiento estimulando la síntesis de proteínas tanto en el centro cartilaginoso como en el extremo óseo de las placas epifisiarias, e incrementando asimismo la tasa de mitosis de los osteoblastos. Ya se ha aclarado que estos efectos en el hueso no tienen la mediación de la hormona del crecimiento, en sí misma sino la de una sustancia, la *somatomedina*, que la hormona del crecimiento hace liberar por parte del hígado.

Un descubrimiento reciente de interés considerable es el de que los pigmeos del Africa tienen concentraciones sanguíneas normales de hormona del crecimiento sin que presenten virtualmente respuesta metabólica alguna a esta hormona. Así pues, su estatura reducida obedece a una falta de respuesta, genéticamente determinada, a la hormona del crecimiento.

Tiroxina Los infantes y niños en quienes la tiroides funciona de manera deficiente, presentan retardo en el crecimiento; el nivel normal de éste puede restablecerse mediante la administración de cantidades fisiológicas de tiroxina. El exceso de ésta no causa, sin embargo, un crecimiento excesivo (como ocurre con la hormona del crecimiento) sino un acentuado catabolismo de proteínas y otros nutrientes, como se explicará en la sección destinada al equilibrio de la energía. El punto esencial consiste en que las cantidades normales de tiroxina son necesarias para el crecimiento normal, y la razón

FIGURA 13-17
Progresión de la acromegalia.
(*Izquierda, arriba*). Normal, edad nueve años; (*derecha, arriba*) edad 16 años, con una posible desfiguración de los rasgos; (*izquierda abajo*) edad 33 años, hay evidencia de acromegalia bien establecida; (*derecha, abajo*) edad 52 años, etapa final, acromegalia de gran desfiguración. *De William H. Daughaday, The Adenohypophysis, en Robert H. Williams (ed.), "Textbook of Endocrinology" 4ª ed., p. 74, fig. 2-28, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1968.]*

más probable radica en que la tiroxina facilita de alguna manera los efectos que la hormona del crecimiento causa en la síntesis proteica; ciertamente la ausencia de tiroxina reduce en forma significativa la capacidad de la hormona del crecimiento para estimular la captación de aminoácidos y la síntesis de RNA. La tiroxina desempeña también un papel crucial en el área íntimamente relacionada del desarrollo orgánico, y en particular del sistema nervioso central. Los infantes de características hipotiroideas (*cretinos*) son retardados mentales, defecto que puede remediarse totalmente mediante un tratamiento adecuado y oportuno con hormona tiroidea; de lo contrario, tal retardo se hace en gran parte irreversible. El defecto se debe probablemente a la falla en la mielinación, originada en la deficiencia tiroidea.

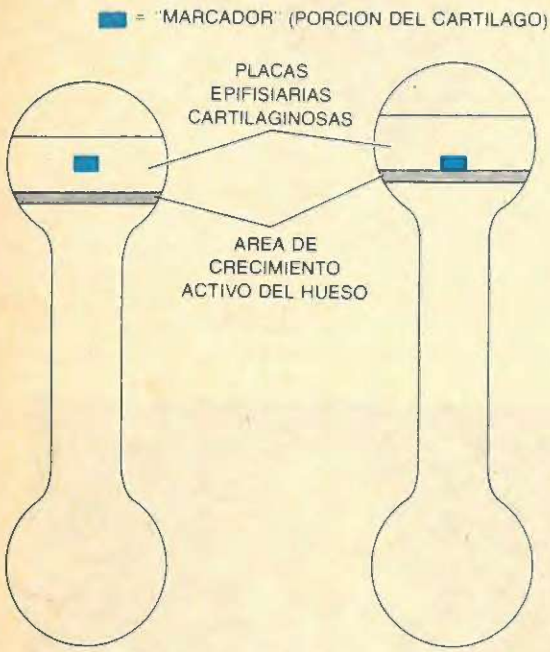


FIGURA 13-18
Diagrama del alargamiento de los huesos largos. El borde de la placa cartilaginosa se convierte en hueso, pero se reemplaza con el cartílago que las células de la placa continúan produciendo. En esta forma, el marcador que estaba en el centro de la placa se halla ahora hacia el extremo, a punto de convertirse en hueso; marcador, en sí mismo, el no se ha desplazado.

Insulina No debe sorprender que las cantidades adecuadas de insulina sean necesarias para el crecimiento normal, dado que la insulina es, en todos los aspectos, una hormona anabólica. Sus efectos en la captación de aminoácidos y en la proteína son especialmente importantes para facilitar el crecimiento.

Andrógenos y estrógeno En el Capítulo 14 expondremos detalladamente las diversas funciones desempeñadas por las hormonas sexuales en la dirección del crecimiento y desarrollo de los órganos sexuales, como también de las características físicas evidentes que distinguen al macho de la hembra. Aquí nos ocupamos tan sólo de los efectos que estas hormonas causan en el crecimiento general del cuerpo.

La secreción de las hormonas sexuales empieza en firme hacia la edad aproximada de 8 a 10 años, y aumenta progresivamente hasta llegar a una meseta en el transcurso de 5 a 10 años. La hormona testicular, o sea, la testosterona, es la principal hormona sexual masculina, pero la corteza suprarrenal de ambos sexos secreta también, en cantidades significativas, otros andrógenos similares. Durante la adolescencia, las hembras presentan un incremento considerable en la secreción de andrógenos suprarrenales. Estos, sin embargo, no alcanzan el poder de la testosterona. Durante la adolescencia, los grandes incrementos de secreción de estrógeno, la hormona sexual femenina dominante, se limitan virtualmente a la hembra. En esta forma, las cantidades relativas de andrógeno y estrógeno difieren en gran manera del uno al otro sexo.

Los andrógenos estimulan en gran manera la síntesis proteica en muchos órganos del cuerpo, no exactamente en los órganos de reproducción, y a estos efectos anabólicos se debe, al menos en parte, la aceleración en el crecimiento de los jóvenes de ambos sexos. De manera similar, la superioridad de la masa muscular del hombre, en comparación con la de la mujer, puede reflejar su cantidad superior de andrógeno de mayor poder. Los andrógenos estimulan el crecimiento de los huesos pero asimismo lo detienen en un momento dado, al inducir la conversión completa de las placas epifisiarias. Esto explica el patrón que se observa en el adolescente, o sea, el rápido alargamiento de los huesos que termina cuando el crecimiento se estaca de por vida, y explica varias situaciones clínicas: (*1*) los niños demasiado pequeños, tratados antes de la pubertad con grandes cantidades de testosterona, pueden crecer muy rápidamente varias pulgadas pero se detienen luego en forma definitiva, y (*2*) el eunuco puede ser muy alto porque el crecimiento de los huesos, aunque más lento, continúa por un tiempo mucho mayor, debido a la persistencia de las placas epifisiarias.

En la mujer, el estrógeno estimula poderosamente el crecimiento de los órganos y características sexuales durante la adolescencia (Capítulo 14) pero, a diferencia de los andrógenos, tiene relativamente poco efecto anabólico directo en los órganos y tejidos no-sexuales. La evidencia actual indica que la función principal del estrógeno en el crecimiento acelerado de los adolescentes y en la obturación epifisiaria final es la de estimular la secreción suprarrenal de andrógenos que median luego directamente en estas respuestas.

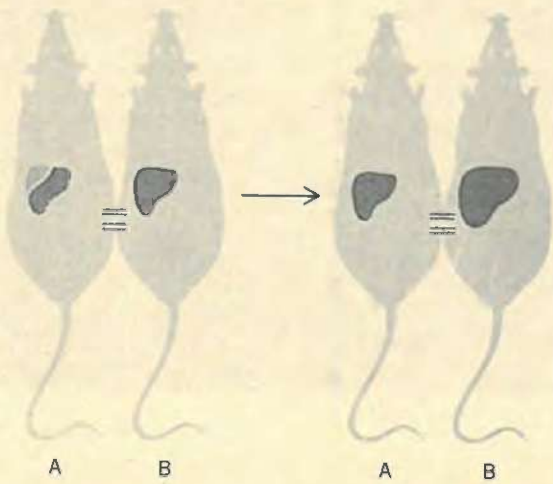


FIGURA 13-19
Evidencia de la participación hormonal en la hipertrofia compensatoria. La extracción de una gran parte del hígado de la rata A induce hipertrofia compensatoria en la rata A y ensanchamiento del hígado de la rata parabiótica B.

Hipertrofia compensatoria

Hasta aquí nos hemos ocupado tan sólo del crecimiento durante la niñez. En la edad adulta, el mantenimiento del status que se logra mediante mecanismos descritos anteriormente en este capítulo. Puede presentarse además en muchos órganos del ser humano un tipo específico de crecimiento orgánico, denominado *hipertrofia compensatoria*, que es realmente un tipo de regeneración. Por ejemplo, dentro de las 24 horas siguientes a la extracción quirúrgica de un riñón, las células del otro empiezan a incrementar la actividad mitótica, creciendo finalmente hasta que la masa total se acerca a la masa inicial de los dos riñones combinados. ¿Qué causa este crecimiento compensatorio? Ciertamente no depende de los nervios que van al órgano, dado que ocurre aun después de su extracción o destrucción. No ha sido posible tampoco atribuirlo a hormona conocida alguna. Varios tipos de experimentos indican, sin embargo, que se trata de un agente desconocido que se traslada en la sangre. Por ejemplo, si a una de dos ratas parabióticas, esto es, mellizas siamesas de creación quirúrgica, se le extrae el 75 por ciento del hígado, los hígados de ambas ratas aumentan de tamaño (Figura 13-19).

SECCION B
REGULACION DEL EQUILIBRIO TOTAL DE ENERGIA DEL CUERPO

Conceptos básicos de gasto energético y equilibrio calórico

La degradación de las moléculas orgánicas libera la energía encerrada en sus enlaces intramoleculares (Capítulo 3). Esta es la fuente de energía utilizada por las células en la realización de las diversas formas de su trabajo biológico (contracción muscular, transporte activo, síntesis de moléculas, etc.). Como se explicó en el Capítulo 3, la primera ley de la termodinámica establece que la energía ni se crea ni se destruye; se convierte, de una en otra forma. Así pues, la energía interna liberada (ΔE) en la degradación de una molécula orgánica puede aparecer como calor (H) o utilizarse en la realización de trabajo (W).

$$\Delta E = H + W$$

En todas las células de los animales, la mayor parte de la energía aparece inmediatamente como calor, y solamente una parte reducida se utiliza para realizar trabajo. (Como se explicó en el Capítulo 3, la energía utilizada para realizar trabajo debe primero incorporarse a las moléculas de ATP, cuya degradación subsiguiente sirve de fuente energética inmediata para el trabajo.) Es esencial darse cuenta de que el cuerpo no es una máquina de calor ya que es totalmente incapaz de convertir el calor en trabajo. El calor es por supuesto importante para mantener la temperatura coporal.

Se acostumbra dividir el trabajo biológico en dos categorías generales: (*1*) *trabajo externo*, esto es, desplazamiento de los objetos externos mediante la contracción de los músculos esqueléticos, y (2) *trabajo interno*, el cual comprende todas las formas de trabajo biológico, incluyendo la actividad del músculo esquelético, que no desplaza objetos externos. Como hemos visto, la mayor parte de la energía liberada por el catabolismo de los nutrientes aparece inmediatamente como calor, utilizándose tan sólo una parte reducida para la realización de trabajo interno o externo. Lo que puede no ser obvio es que todo el trabajo interno se trasforma finalmente en calor, excepto en los períodos de crecimiento (Figura 13-20). Varios ejemplos ilustran este punto esencial:

1. El trabajo interno se realiza durante la contracción cardíaca, pero esta energía aparece finalmente como calor generado por la resistencia (fricción) que los vasos sanguíneos presentan al flujo.
2. El trabajo interno se realiza durante la secreción de HCl por parte del estómago, y $NaHCO_3$ por parte del páncreas, pero este trabajo aparece como calor cuando el H^+ y el HCO_3^- reaccionan en el intestino delgado.
3. El trabajo interno realizado durante la síntesis de una proteína plasmática se recupera como calor durante el inevitable catabolismo de la proteína, dado que, con pocas excepciones, todos los elementos constitutivos del cuerpo se están elaborando y degradando. Sin embargo, durante los períodos de síntesis neta de proteína, grasa, etc., la energía no se almacena en los enlaces de estas moléculas y no aparece como calor.

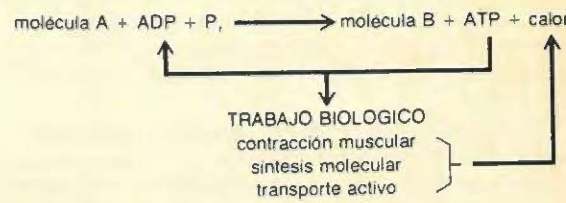


FIGURA 13-20
Patrón general de liberación de energía en un sistema biológico. La mayor parte de la energía liberada, cuando se degradan nutrientes tales como la glucosa aparece inmediatamente en forma de calor. Una fracción más pequeña pasa a formar ATP, el cual puede luego degradarse, y la energía liberada se acopla al trabajo biológico. Por último, la energía que realiza este trabajo se convierte también completamente en calor.

De esta manera, el total de energía liberada cuando los nutrientes son catabolizados por las células puede transformarse en calor corporal, aparecer como trabajo externo, o ser almacenada en el cuerpo en la forma de moléculas orgánicas, ocurriendo lo último únicamente en los períodos de crecimiento (o de deposición neta de grasa, en la obesidad). El gasto total de energía del cuerpo es dado por lo tanto por la ecuación

Gasto total de energía =
calor producido + trabajo externo + depósito de energía

Las unidades de energía son kilocalorías (Capítulo 3), y el total de gasto de energía por unidad de tiempo se denomina *tasa metabólica*.[1]

En el hombre, la tasa metabólica puede medirse directa o indirectamente. En cualquiera de los dos casos la medición es mucho más simple si la persona se halla en estado de ayuno y de reposo; el gasto total de energía es entonces igual a la producción de calor, dado que se eliman el depósito de energía y el trabajo externo. El método directo es sencillo de entender pero difícil de realizar; se coloca al sujeto en un *calorímetro*, que es un instrumento grande para acomodar varias personas, y se le mide su producción de calor por los cambios de temperatura producidos en el calorímetro (Figura

[1] En el campo de la nutrición, 1 caloría implica, por convención, 1 caloría *grande*, que es en realidad una kilocaloría.

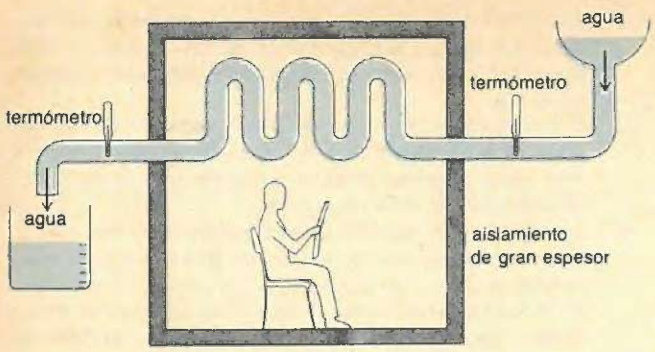


FIGURA 13-21
Método directo para medir la tasa metabólica. El agua que fluye por el calorímetro retira el calor producido por el cuerpo. La cantidad de calor se calcula por el volumen de agua y la diferencia de temperatura entre la entrada y la salida.

13-21). Este es un método excelente en cuanto mide en forma directa la producción de calor, pero los calorímetros no se encuentran sino en muy pocos laboratorios de investigación; según esto, se ha desarrollado un método indirecto y sencillo para uso común.

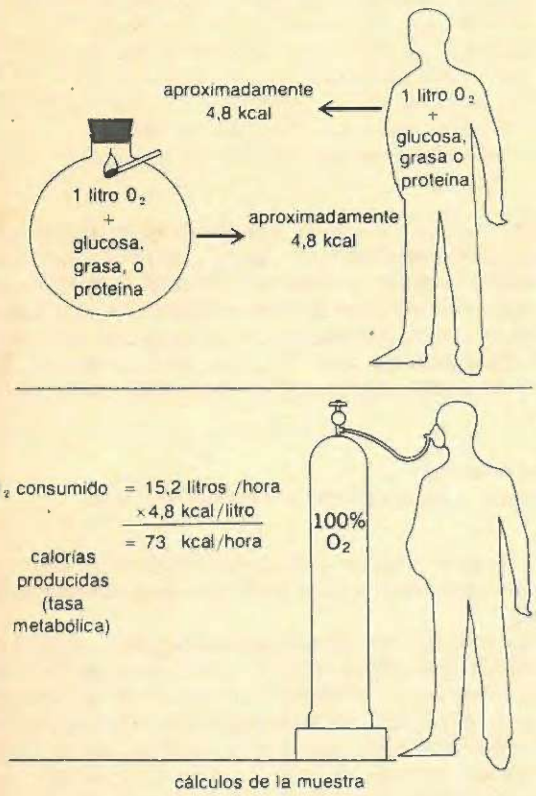


FIGURA 13-22
Método directo para medir la tasa metabólica. El cálculo depende del principio básico de que cuando se utiliza 1 litro de oxígeno en la oxidación de nutrientes orgánicos, se liberan 4,8 kcal aproximadamente.

Mediante el procedimiento indirecto simplemente se mide la captación de oxígeno del sujeto por unidad de tiempo (midiendo la ventilación y Po_2 totales del aire inspirado y espirado). Por este valor se calcula la producción de calor, con base en el principio fundamental (Figura 13-22) de que la energía liberada por el catabolismo de los alimentos en el cuerpo debe ser la misma que cuando son catabolizados fuera del cuerpo. Sabemos exactamente la cantidad de calor liberado cuando se consume un litro de oxígeno en la oxidación de grasa, proteína, o carbohidrato fuera del cuerpo; esta misma cantidad de calor debe producirse cuando se consume en el cuerpo 1 litro de oxígeno. Afortunadamente no necesitamos saber exactamente el tipo de nutriente que se está oxidando internamente, porque las cantidades de calor producido por litro de oxígeno consumido son razonablemente similares para la oxidación de grasa, carbohidrato, y proteína, un promedio de 4,8 kcal/litro de oxígeno. Cuando se requieren cálculos más precisos, es posible estimar la cantidad relativa de cada nutriente. La Figura 13-22 presenta valores obtenidos mediante el método indirecto respecto de un varón adulto normal, en situación de ayuno y reposo. La tasa de producción de calor de este hombre es aproximadamente igual a la de una sola bombilla de 100 V.

Determinantes de la tasa metabólica

Dado que muchos factores hacen variar la tasa metabólica (Tabla 13-2), cuando se desea comparar las tasas metabólicas de diferentes personas, es esencial controlar tantas variables como sea posible. La prueba utilizada en los campos clínico y experimental para encontrar la *tasa metabólica basal* (TMB) trata de lograrlo tipificando las condiciones: en un cuarto de temperatura cómoda, el sujeto se halla en situación de reposo mental y físico, sin haber probado alimento por lo menos en las últimas 12 horas. A estas condiciones se las designa arbitrariamente basales, siendo la tasa metabólica durante el sueño realmente inferior a la TMB. Se compara luego la TMB con los valores normales anteriormente determinados respecto de una persona del mismo peso, estatura, edad y sexo.

La TMB se denomina a menudo, en forma apropiada, *costo de vida* metabólico. En estas condiciones, la mayor parte de la energía es consumida, como podría imaginarse, por el corazón, hígado, riñones, y cerebro. Su magnitud se relaciona no sólo con el tamaño físico sino también con la edad y el sexo. En situación de reposo, la tasa metabólica del niño en crecimiento es, en relación con su tamaño, considerablemente más alta que la del adulto porque aquel consume buena parte de su energía en la síntesis neta de tejido nuevo. Al otro extremo de la escala de edad, el costo de vida metabólico decrece gradualmente con el avance de los años, por

TABLA 13-2
Factores que afectan la tasa metabólica

Edad
Sexo
Estatura, peso y superficie corporal
Crecimiento
Gestación, menstruación, lactancia
Infección u otras enfermedades
Temperatura corporal
Ingestión reciente de alimento (ADE)
Ayuno prolongado
Actividad muscular
Estado emocional
Sueño
Temperatura ambiente
Niveles circulantes de diversas hormonas, principalmente epinefrina y tiroxina.

razones que no se conocen. La tasa metabólica de reposo de la mujer es generalmente inferior a la del hombre (aun teniendo en cuenta las diferencias de tamaño) pero, por razones obvias, se aumenta notablemente durante el embarazo y la lactancia. Las mayores demandas presentadas al cuerpo por la infección u otra enfermedad incrementan generalmente el gasto energético total; más aún, la presencia de la fiebre estimula directamente las tasas metabólicas de reacción, y aumenta la tasa metabólica.

La ingestión de alimento eleva asimismo la tasa metabólica, como se demuestra midiendo el consumo de oxígeno o la producción de calor de un hombre, en situación de reposo, antes y después de comer; la tasa metabólica es, después de comer, entre un 10 y un 20 por ciento superior. Este efecto que el alimento produce en la tasa metabólica se conoce como *acción dinámica específica* (ADE). La proteína causa el mayor efecto, siendo mucho menor el del carbohidrato y la grasa. La causa de la ADE no es lo que podría imaginarse, a saber, la energía consumida en la digestión y absorción del alimento ingerido. Estos procesos representan solamente una parte menor del aumento producido en la tasa metabólica: la administración intravenosa de aminoácidos produce casi el mismo efecto de ADE que se observa en la ingestión oral del mismo material. La mayor parte del aumento de producción de calor parece resultar del procesamiento de los nutrientes exógenos por parte del hígado, puesto que no ocurre en un animal al cual se le haya extraído el hígado. Con una dieta promedio, la ADE contribuye a la tasa metabólica total aproximadamente en una décima parte del metabolismo basal. A diferencia de la comida, el ayuno prolongado causa una disminución en la tasa metabólica. Esto se debe, en parte, simplemente a la reducción de la masa corporal, pero aunque se exprese en cantidad por peso, disminuye la tasa metabólica. El mecanismo no es claro pero el valor de adaptación de este cambio puede ser considerable, dado que rebaja la cantidad de depósitos de nutrientes que deben catabolizarse por día.

Todas estas influencias que operan sobre la tasa metabólica son pequeñas en comparación con los efectos de la *actividad muscular* (Tabla 13-3). Aun mínimos aumentos producidos en el tono muscular elevan significativamente la tasa metabólica, y el ejercicio intenso puede aumentar la producción de calor más de quince veces. Los cambios que se operan en la actividad muscular explican también parte de los efectos causados sobre la tasa metabólica del sueño (disminución del tono muscular), caída de la temperatura ambiental (aumento del tono muscular, y tiritación), y estado emocional (cambios inconscientes producidos en el tono muscular).

La *epinefrina* y la *tiroxina* ejercen marcada influencia en la tasa metabólica. La inyección intravenosa de epinefrina puede incrementar rápidamente la producción de calor en más de un 30 por ciento. Como vimos, la epinefrina tiene efectos poderosos en el metabolismo orgánico, y su efecto calorígeno, esto es, productor de calor, se relaciona probablemente con la estimulación que produce en el catabolismo del glicógeno y triglicérido, dado que el desdoblamiento del ATP y la liberación de energía ocurren tanto en la degradación como en la consiguiente síntesis nueva de tales moléculas. Sea cual fuere el mecanismo, cuandoquiera que se estimula la secreción de epinefrina, se eleva la tasa metabólica. Esto explica probablemente parte de la mayor producción de calor, asociada con la tensión emocional, aunque contribuye asimismo la elevación del tono muscular.

La tiroxina aumenta también el consumo de oxígeno y la producción de calor de la mayoría de los tejidos del cuerpo, constituyendo el cerebro una excepción importante. A diferencia de la epinefrina, este efecto calorígeno se demora para empezar de 6 a 12 horas, pero dura por muchos días, aun después de una sola inyección. Tan poderoso es este efecto que, a largo plazo la tiroxina excesiva, como es el caso de los pacientes de hipertiroidismo, induce gran cantidad de efectos resultantes del hipermetabolismo, los cuales ilustran muy bien la interdependencia de las funciones corporales. El aumento de demandas metabólicas incrementa en gran medida el hambre y la ingestión de alimentos; la mayor ingestión resulta frecuentemente inadecuada para satisfacer las necesidades metabólicas, y el catabolismo neto de los depósitos endógenos de proteína y grasa conduce a la pérdida de peso corporal; la pérdida excesiva de proteína del músculo esquelético origina debilidad muscular; el catabolismo de la proteína ósea debilita los huesos y libera grandes cantidades de calcio en el líquido extracelular, originando así aumento de calcio plasmático y urinario; el hipermetabolismo intensifica la demanda de vitaminas, y pueden presentarse enfermedades de deficiencia vitamínina; se intensifica la respiración a fin de suministrar el oxígeno adicional requerido; se eleva asimismo el débito cardíaco y, si se prolonga, el aumento de demandas cardíacas puede causar una falla del corazón; la mayor producción de calor activa los mecanismos de disipación del calor, y es marcada la intolerancia de los ambientes de alta temperatura. Estos son tan sólo unos cuantos de los numerosos resultados inducidos por el efecto calorígeno de la tiroxina. Los efectos importantes de la tiroxina, en relación con el crecimiento y el desarrollo, descritos anteriormente, parecen diferir en un todo del efecto calorígeno. No son claros en la actualidad los mecanismos, mediante los cuales la tiroxina ejerce este efecto acentuado en el consumo de oxígeno y en la producción de calor.

Un valor de adaptación de esta capacidad de la epinefrina y de la tiroxina para impulsar el metabolismo se encuentra en el papel que estas hormonas desempeñan en la regulación de la temperatura del cuerpo (lo cual se explica detalladamente en un sección posterior). Finalmente, debemos al menos mencionar la íntima relación que existe entre la tiroxina y el sistema nervioso simpático. Por ejemplo, en los casos de hipertiroidismo, la administración de epinefrina (o norepinefrina) causa efectos mucho más profundos en el sistema cardiovascular y en el metabolismo, que si se tratara de una persona normal; y a la inversa, después de la administración de drogas que bloquean el sistema nervioso simpático, aun grandes dosis de tiroxina producen sólo efectos menores. Esta relación, aunque no se conoce su naturaleza precisa, proporciona un ejemplo excelente de la importancia de las interacciones hormona-hormona.

TABLA 13-3
Consumo de energía durante los diferentes tipos de actividad en un hombre de 70kg

Forma de actividad	kcal/hora
Estar despierto, tendido, en situación de tranquilidad	77
Estar sentado, en situación de reposo	100
Mecanografiar rápidamente	140
Vestirse o desvestirse	150
Caminar en terreno plano, a una velocidad de 2,6 millas por hora	200
Relacionarse sexualmente	280
Montar en bicicleta, en terreno plano, a una velocidad 5,5 millas por hora	304
Caminar por una pendiente del 3%, a una velocidad de 2,6 millas por hora	357
Aserrar madera o palear nieve	480
Trotar (5,3 millas por hora)	570
Remar a un ritmo de 20 golpes por minuto	828
Actividad máxima (sin entrenamiento)	1.440

Determinantes del equilibrio calórico total del cuerpo

Utilizando como fundamento los conceptos básicos de gasto energético y tasa metabólica, podemos considerar el equilibrio corporal total de calorías-combustible, esto es, establecer la relación en términos de entrada y salida. Según las leyes de la termodinámica, en el estado estable, el gasto calórico total del cuerpo es igual a la entrada corporal total de combustible calórico. Ya identificamos las últimas formas de gasto energético: producción interna de calor, trabajo externo, y síntesis molecular neta (depósito energético). La fuente de entrada es naturalmente la energía contenida en el alimento ingerido. La ecuación del equilibrio calórico es, por lo tanto,

$$\text{Ingestión de energía de alimentos} = \text{calor interno producido} + \text{trabajo externo} + \text{depósito de energía}$$

Nuestra ecuación no incluye término alguno para la pérdida de combustible por parte del cuerpo a través de la excreción urinaria de nutrientes. En una persona normal, los carbohidratos, aminoácidos, y lípidos filtrados en el glomérulo son reabsorbidos, casi en su totalidad, por los túbulos, de tal manera que los riñones no desempeñan papel importante alguno en la regulación del equilibrio calórico. En ciertas enfermedades, sin embargo, siendo la más importante de ellas la diabetes, las pérdidas urinarias de las moléculas orgánicas pueden ser realmente grandes y deberían incluirse en la ecuación. En todas las personas normales ocurren pérdidas muy reducidas en la orina y materias fecales, y a través del pelo y la piel que se desprenden, pero las podemos pasar por alto como cantidades despreciables.

Según la predicción de esta ecuación de equilibrio calórico, son posibles tres estados:

$$\text{Ingestión de alimentos} = \text{producción interna de calor} + \text{trabajo externo (peso corporal constante)}$$

$$\text{Ingestión de alimentos} > \text{producción interna de calor} + \text{trabajo externo (se aumenta el peso corporal)}$$

$$\text{Ingestión de alimentos} < \text{producción interna de calor} + \text{trabajo externo}$$

(el peso corporal se reduce, esto es, hay almacenamiento negativo de energía)

En la mayoría de los adultos, el peso corporal permanece notablemente constante durante largos períodos de tiempo, implicando esto que los mecanismos reguladores fisiológicos precisos operan para controlar (*1*) la ingestión de alimentos, o (*2*) la producción interna de calor, más el trabajo externo, o (*3*) las dos, conjuntamente. En realidad, todas estas variables están sujetas a control, en el hombre, pero la cantidad de ingestión de alimentos constituye el factor dominante. Los mecanismos de control para la producción de calor se encaminan primordialmente a la regulación de la temperatura corporal, y no al equilibrio calórico total. Por ejemplo, cuando una persona tiene frío, su cuerpo produce calor adicional mediante la tiritación, aunque se esté muriendo de inanición; y a la inversa, una persona robusta no es impelida automáticamente por su hipotálamo a andar corriendo por todas partes; sucede todo lo contrario en la mayoría de los casos. Es esencial entender que, como se demuestra mediante la ecuación del equilibrio calórico, el grado de actividad de un individuo, esto es, la producción de calor, más el trabajo externo, *es* uno de los factores determinantes esenciales del equilibrio energético total del cuerpo, pero su control fisiológico automático no se encamina primordialmente a lograr tal equilibrio. Más todavía, la actividad total de un hombre refleja generalmente el tipo de trabajo que realiza, su inclinación a los deportes, etc. Surge la generalización importante de que la ingestión de alimentos es el factor principal de control automático en el mantenimiento del equilibrio calórico y peso corporal constante. Modifiquemos los dos ejemplos anteriormente citados: cuando la exposición al frío o el andar siempre corriendo causan un aumento en el gasto energético, el individuo incrementa automáticamente la ingestión de alimentos, en medida suficiente para suplir la energía adicional consumida (este ejemplo, sin embargo, se especificará en forma más precisa en la sección dedicada a la obesidad).

A pesar del hecho de ser el control de la ingestión de alimentos el mecanismo principal mediante el cual se regula *normalmente* el equilibrio calórico, debe hacerse hincapié en que el equilibrio puede también lograrse en presencia de una ingestión de marcada deficiencia por medio de varias adaptaciones fisiológicas. Estas respuestas a la desnutrición crónica parcial ofrecen un resumen excelente de muchos de los factores que determinan la tasa metabólica. El experimento quizá más sorprendente que se haya diseñado para estudiar este problema se realizó con voluntarios normales, reduciendo la ingestión de calorías de 3.492 kcal/día a 1.570 kcal/día, durante 24 semanas (tales hombres eran soldados que realizaban una actividad física considerable). Inicialmente, la pérdida de peso fue muy acelerada, y finalmente llegó a un promedio del 24 por ciento de los pesos corporales originales de los sujetos, pero lo importante es el hecho de que los pesos se estabilizaron, esto es, se restableció el equilibrio calórico a pesar de la ingestión continuada de 1.570 kcal/día. Es evidente que la tasa metabólica debe haber disminuido en una cantidad idéntica. Esto se debió a una reducción tanto de la TMB (40 por ciento), como de la actividad física, al volverse los voluntarios apáticos y renuentes a comprometerse en cualquier actividad. La disminución de la TMB se debió tanto a la pérdida de masa corporal como a la reducción del metabolismo del hígado y otros órganos, en forma que no guardaba proporción con los cambios producidos en el peso (se ignora el mecanismo del último cambio, pero no parece que se deba a cambios operados en la epinefrina o tiroxina circulantes). Así pues, las personas pueden lograr un ajuste de restricción calórica acentuada pero a costa de algo. Más todavía, en los niños, algunos de los cambios causados por la desnutrición son irreversibles.

Control de la ingestión de alimentos

Centros hipotalámicos de integración

Las estructuras primordialmente comprometidas en el control de la ingestión de alimentos son varios conglomerados de células nerviosas (núcleos) del hipotálamo. Se ha logrado dilucidar el patrón general mediante una serie de experimentos en que se estimularon o destruyeron diversas áreas del hipotálamo. La destrucción de ciertas áreas reducidas de la parte ventromedial de la línea media del hipotálamo induce voracidad y obesidad, como se observa en la Figura 13-23. Por el contrario, las lesiones pequeñas producidas en la parte externa o *hipotálamo lateral* resultaron inhibir totalmente la acción de comer y cualquier tipo de conducta de ingestión de alimentos (Figura 13-24); tales animales murieron de inanición sin tocar jamás la comida que había en sus jaulas. Finalmente, la destrucción de las áreas hipotalámicas externas de los animales que habían sufrido anteriormente la destrucción hipotalámica de la línea media hizo que tales ratas obesas

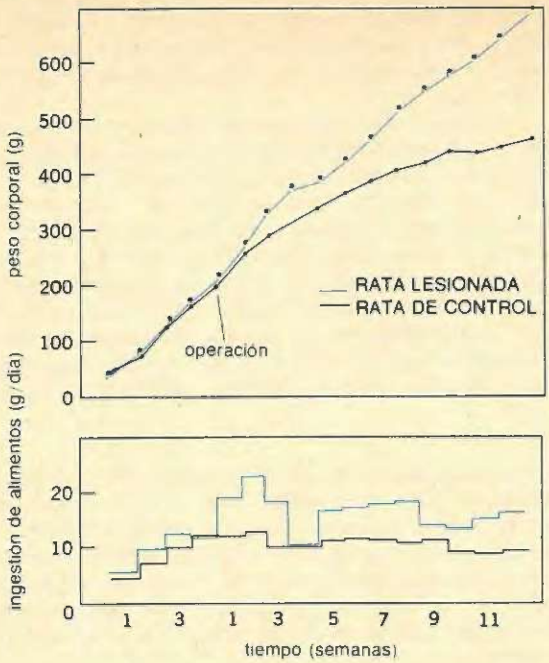


FIGURA 13-23
Efecto que la destrucción del hipotálamo medial causa en la ingestión de alimentos y ganancia de peso corporal de ratas en crecimiento. (*Adaptado de Brobeck y otros.*)

dejaran de comer. Los experimentos en que se estimularon con electricidad las mismas áreas hipotalámicas de animales no-anestesiados produjeron virtualmente los resultados opuestos; la estimulación hipotalámica lateral indujo no solamente la acción de comer, sino también las de lamer, masticar, salivar, y la de búsqueda activa de alimento; la estimulación ventromedial suspendió la acción de comer aun en el animal privado de comida con anterioridad. Estos tipos de experimento han conducido al concepto actual del control hipotalámico de la ingestión de alimentos, cuyo esquema aparece en la Figura 13-25. El hipotálamo lateral contiene un *centro de alimentación* que estimula la salida eferente, la cual controla tanto las acciones motoras finales de comer como las conductas asociadas, por ejemplo la de búsqueda de alimento; las neuronas hipotalámicas ventromediales pueden, mediante el impulso sináptico, inhibir la actividad de este centro de alimentación; así, la acción de comer procede, a menos que los centros de la línea media sean estimulados de tal manera que inhiban los centros externos; a los impulsos de estimulación que van a los centros de la línea media se les denomina, en forma apropiada, *señales de saciedad*, y los centros mismos se llaman *centros de saciedad*. En estos términos ilustra la Figura 13-25 la conducta de las ratas experimentales ya descrita.

Señales de saciedad

Debe ser evidente que los centros hipotalámicos comprometidos en el control de la ingestión de alimentos sirven tan sólo de centros de integración que procesan el estímulo aferente y controlan la salida eferente. El impulso aferente debe suministrar la información crítica acerca de la necesidad de alimento. Aunque es obvio que la ingestión es a menudo estimulada por la vista o el olor del alimento, hoy en día consideramos que la ingestión es básicamente un proceso tónico que continúa, a no ser que sea suspendido por un estímulo que indique saciedad. En cierto sentido, empezamos a comer no porque lleguemos a experimentar hambre, sino porque dejamos de sentirnos hartos.

Las primeras observaciones de que el hambre se asociaba generalmente con las contracciones del estómago vacío, y de que la distensión gástrica podía reducir el hambre condujeron a la hipótesis de que el hambre y la saciedad contaban con las señales de las vías aferentes del estómago y otras áreas del tracto gastrointestinal. Sin embargo, los experimentos realizados desde aquel entonces han demostrado que la enervación completa del tracto gastrointestinal superior no interfiere el mantenimiento normal del equilibrio energético, y así, las señales gastrointestinales no pueden constituir los factores principales que regulan a largo plazo la ingestión de alimentos, aunque pueden desempeñar un papel de modificación. No parece tampoco posible, en el campo puramente teórico, que un sistema de detectación masiva pueda mantener el equilibrio energético, dado que el contenido calórico del alimento puede no guardar relación alguna con su volumen.

Esto conduce al problema difícil de descubrir las características que han de tener un receptor y una señal ambiental para poder detectar el contenido energético total del cuerpo, el cual es, después de todo, la variable que realmente está bajo regulación. La experimentación amplia ha conducido a tres hipótesis del todo distintas, pero de ninguna manera mutuamente excluyentes; son las teorías denominadas glucostática, lipostática, y termostática. La mayoría de los entendidos en la materia aceptan que ninguna de ellas puede explicar todas las observaciones, y que probablemente todas las vías que ellas postulan contribuyen al control general de la ingestión de alimentos.

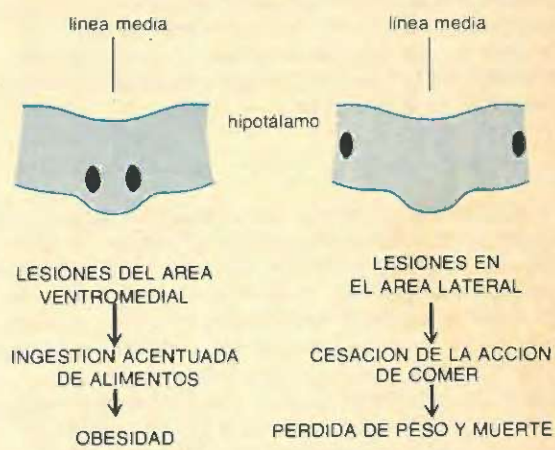


FIGURA 13-24
Efectos que la lesión de diferentes partes del hipotálamo causa en la ingestión de alimentos.

Teoría glucostática No hay duda de que en el cerebro existe algún tipo de receptor de glucosa. La evidencia actual indica que se halla en el hipotálamo ventromedial y es, tal vez, el mismo grupo de neuronas que constituyen el centro de saciedad. Es asimismo posible que estos receptores hipotalámicos de glucosa sean los mismos que inician los reflejos, los cuales, al reducirse la glucosa plasmática, conducen a la liberación de epinefrina y hormona del crecimiento. Por razones ya mencionadas, la concentración plasmática de glucosa y, más específicamente, la tasa de utilización celular de glucosa, se eleva durante la acción de comer y después de ella, pero

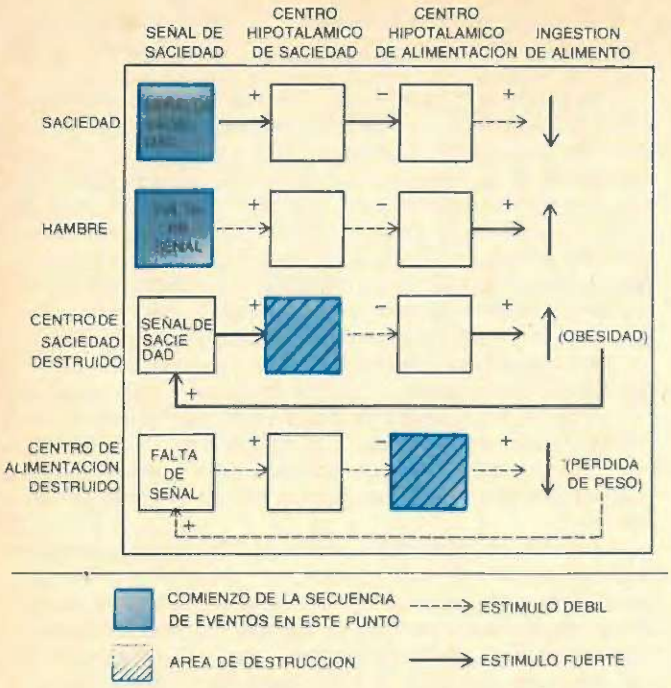


FIGURA 13-25
Patrones básicos de la ingestión de alimentos durante la saciedad, hambre, y lesiones hipotalámicas. La ingestión de alimento se reduce cuando las señales de saciedad estimulan los centros hipotalámicos de saciedad para inhibir los centros hipotalámicos de la alimentación. La obesidad se desencadena cuando se destruye el centro de saciedad de tal manera que las señales de saciedad no son ya efectivas para inhibir el centro de alimentación. La ingestión de alimentos es normalmente estimulada por la ausencia de señales de saciedad (hambre) (*Adaptado de Tepperman.*)

rebaja durante el ayuno. La verificación de una utilización mayor de glucosa podría señalar saciedad e inhibir la acción de comer (Figura 13-26). Y a la inversa, el ayuno disminuiría la utilización de glucosa, suspendería el estímulo indicador de saciedad, y facilitaría así la acción de comer. Adviértase que esta descripción se hace en términos de la utilización de glucosa, no de la glucosa plasmática en sí misma. Aparentemente los receptores detectan cambios en su propia tasa de ingestión y utilización de glucosa, tasa que depende a su vez no sólo de la concentración plasmática de glucosa sino también de los niveles de insulina plasmática (esta diminuta área del hipotálamo es, a diferencia de la mayoría de las áreas cerebrales, sensible a la insulina); en esta forma los pacientes aquejados de diabetes mellitus tienen aumento de apetito, a pesar de su incremento de glucosa plasmática. Una crítica detallada de esta teoría va más allá de los propósitos de este libro; baste decir que a pesar de su atractivo y de la participación casi segura de los receptores cerebrales de la glucosa en el equilibrio energético, varios tipos de experimentos indican que no puede ser el único factor de control comprometido.

Teoría lipostática Esta teoría postula básicamente que un indicador ideal del contenido energético total del cuerpo sería una sustancia que, en proporción directa a su masa total, liberan los depósitos de grasa (tejido adiposo). Así, un equilibrio energético positivo aumentaría la cantidad de tejido adiposo, el cual a su vez daría la señal de saciedad. Tal mecanismo constituiría un factor excelente de regulación a largo plazo, pero debe admitirse que el concepto es todavía muy teórico y cuenta con muy poca evidencia experimental en pro o en contra.

La idea de que algún agente humoral llevado por la sangre desempeña cierto papel, la sugieren en verdad algunos experimentos realizados con ratas parabióticas. Las conexiones capilares entre tales animales significan que las hormonas o parahormonas secretadas por un animal pasan al otro y lo afectan mientras la cantidad total de nutrientes que cruzan es despreciable. Cuando se lesiona el centro hipotalámico de saciedad de una sola rata, ésta come en exceso y se engorda hasta la obesidad, pero su gemela come cada vez menos y se enflaquece. Hasta el momento no se ha podido identificar la hormona señaladora de saciedad, indicada por este experimento.

Teoría termostática La acción dinámica específica del alimento, esto es, el aumento producido en la tasa metabólica por la acción de comer, tiende a elevar la temperatura del cuerpo, y parece probable que tal elevación de la temperatura pueda constituir una señal de saciedad. Tal mecanismo sería asimismo consistente con el hecho de que la gente come mayor cantidad en los climas fríos que en los de temperatura elevada.

Elementos psicológicos del control de la ingestión de alimentos

Hasta aquí hemos expuesto el control de la ingestión de alimentos en forma idéntica a la de cualquier otro sistema homeostático de control, tal como los que regulan el sodio o el potasio. Así pues, se destacó la naturaleza "involuntaria" automática del sistema, a pesar del hecho evidente de existir correlacionadas psicológicas del hambre y la saciedad. El problema puede plantearse de una manera simple: ¿son las correlacionadas psicológicas tan sólo epifenómenos que acompañan la regulación sin causarla, o constituyen ellas elementos esenciales del proceso de regulación? Este mismo problema ocurre en todos los casos en que las acciones voluntarias conductistas (por ejemplo, el hecho de buscar el alimento y comerlo) son las respuestas finales de un sistema homeostático. Así, la sed, la regulación de la temperatura, el apetito de sal, y los apetitos específicos de otros nutrientes, implican todos ellos acciones consumatorias voluntarias.

Describimos aquí algunos de los datos interesantes de ingestión de alimentos que han revelado la simplicidad exagerada del sistema homeostático descrito. Volvamos a los animales de lesiones hipotalámicas, y observémoslos más de cerca. Primero, descubrimos que las ratas de lesiones ventromediales no mantienen indefinidamente su hiperfagia (exageración en la comida); por el contrario, su ingestión de alimentos retorna poco a poco al nivel normal, de tal manera que, en últimas, su peso corporal se estabiliza, aunque a un nivel muy superior al normal. Así pues, recobran la capacidad de regular su contenido calórico total pero a un nivel mucho más alto. Más reveladores son aún quizás los datos relacionados con su "motivación" respecto de la comida, y sus respuestas a los diversos alimentos. Lo paradójico es que estas ratas hiperfágicas son de relativa negligencia para luchar por su alimento (recorrer un laberinto, presionar una barra, etc.) y de remilgada exquisitez; por ejemplo, el sabor ligeramente amargo de una cantidad muy pequeña de quinina agregada al alimento puede hacer que dejen éste de una vez, sin que tal manipulación tenga efecto alguno en los animales de control. Y a la inversa, la adición de una cantidad reducida

FIGURA 13-26

Teoría glucostática del control de la ingestión de alimentos. La mayor utilización de glucosa es la señal de saciedad.

de endulzador hace que un animal de peso estabilizado se lance a otro período prolongado de voracidad.

El asunto de las ratas de lesiones hipotalámicas laterales es también más complejo de lo que aparece en la descripción original. Si estos animales que morirían de inanición al dejarlos por su cuenta, se los alimenta durante varios meses mediante introducción tubular del alimento al estómago, terminan por recobrar su capacidad de comer (y de beber) espontáneamente y de regular sus pesos corporales, aunque a una tasa algo inferior a la normal. Durante el período de recuperación (y aun después de ésta, en grado considerable) tales ratas comen sólo alimentos húmedos y de muy buen sabor; es como si fueran impulsadas a la comida por el sabor, olor u otros estímulos de refuerzo, y no por los impulsos homeostáticos descritos.

Es obvio que estos datos exigen respecto de la función de los núcleos hipotalámicos ventromediales y laterales, y de los reflejos homeostáticos que controlan la ingestión de alimentos, un concepto que supera en complejidad lo que se expuso anteriormente. Aunque, sin lugar a duda, el equilibrio calórico total refleja en gran parte el estímulo reflejo procedente de cierta combinación de glucostatos, lipostatos, y termostatos, recibe también una gran influencia del refuerzo (tanto positivo como negativo) de factores tales como el olor, el sabor, la contextura, las asociaciones psicológicas, etc. Así pues, deben incluirse en alguna teoría amplia acerca del control de la ingestión de alimentos, los conceptos conductistas de refuerzo, impulso, y motivación que describiremos en un capítulo posterior. Evidentemente, estos factores psicológicos, que poco tienen que ver con el equilibrio energético, son de gran importancia tratándose de personas obesas. Debe destacarse sin embargo, que la mayoría de las personas, cuya obesidad se debe a factores psicológicos, no aumentan continuamente de peso; sus mecanismos automáticos de control homeostático operan, pero mantienen el contenido energético total del cuerpo a niveles superiores al normal. (Ver Tabla 13-4.)

TABLA 13-4

Resumen de los factores que influyen en los centros hipotalámicos, los cuales controlan la ingestión de alimentos

Glucosa plasmática
Total del tejido adiposo del cuerpo
Temperatura corporal
Estado de distensión gastrointestinal
Factores psicológicos, sociales y económicos

Apetitos de nutrimentos específicos

Un punto importante, distinto de la regulación del equilibrio calórico total, es la inquietud de la existencia de mecanismos homeostáticos para el control de la ingestión de nutrimentos específicos. En otros términos, ¿anhela y busca una persona alimentos que contengan un nutriente esencial específico (tiamina, niacina, etc.) cuando su cuerpo tiene deficiencia de tal sustancia? Tales sistemas reguladores indiscutiblemente existen para el agua (*sed*) y el sodio (*apetito de sal*), como se explicó en el Capítulo 11, pero la evidencia actual indica que puede no ser así, respecto de las sustancias orgánicas esenciales. Por el contrario, la conducta que parece originarse en el apetito específico es realmente el resultado de efectos no-específicos de refuerzo de una enfermedad y su curación. Tomemos como ejemplo la tiamina: al enfermar los animales por causa de la ingestión continua de alimentos deficientes en tiamina, luchan con avidez por conseguir cualquier alimento nuevo (por razón de las consecuencias aversivas asociadas con su alimento antiguo). Si el alimento nuevo contiene tiamina, empiezan a recobrarse en un lapso de horas, y los efectos de refuerzo positivo de tal mejoría en su salud mantienen su preferencia por el alimento nuevo. Así pues, a pesar de su naturaleza no-específica, tal sistema le sirve extraordinariamente a los animales para orientar el consumo de cantidades adecuadas de los nutrimentos esenciales cuando existe la disponibilidad.

En los seres humanos, la inquietud es naturalmente, mucho más difícil de estudiar, y no se dispone sino de muy poca información. Se concluye, sin embargo, tal vez con cierta seguridad, que la selección humana de alimentos es dirigida principalmente por factores sociales y culturales. No hay duda de que muchos seguidores de la moda en cuestión de alimentación llegan a enfermar o morir a consecuencia del hábito de comer poco, no obstante la disponibilidad inmediata de otras fuentes de alimento que contienen todos los nutrientes esenciales.

Obesidad

De la obesidad se ha dicho que es la enfermedad más común en Norteamérica. El término enfermedad se justifica perfectamente dado que la obesidad predispone a la enfermedad y a la muerte prematura por una gran cantidad de causas. La gravedad del exceso de peso aparece en las estadísticas; según éstas, en igualdad de edades, los obesos superan en un 50 por ciento la tasa de mortalidad de las personas normales. Nuestro concepto acerca de la etiología de la obesidad ha sufrido cambios radicales tanto en el pasado como en los últimos tiempos: anteriormente se la atribuía en su mayor parte a las "condiciones glandulares". Vino luego el dicho de que "usted está gordo porque come mucho". Este es un hecho incontrovertible pero evade totalmente el problema de saber cuánto es "mucho". La ecuación del equilibrio energético demuestra claramente que *mucho* simplemente significa más de lo que se necesita para satisfacer las necesidades energéticas del cuerpo. Dado que, más allá de este punto, el alimento adicional se almacena en forma de grasa, la cantidad que come una persona debe considerarse en relación con su patrón de actividad. Por ejemplo, un estudio de niñas obesas de escuela superior reveló que comían, en promedio, *menos* que las niñas de un grupo de control de peso normal. Las niñas obesas tenían mucha menos actividad que las del grupo de control, y comían "mucho" sólo en relación con su actividad física.

Este ejemplo destaca el hecho tan frecuentemente olvidado de que la ecuación del equilibrio energético tiene dos aspectos. Más todavía, según estudios recientes, hay una sorprendente relación fisiológica, a saber, los niveles bajos de actividad física pueden incrementar la ingestión. Después de clasificar según el ejercicio físico requerido para sus oficios, se les estudiaron a numerosos trabajadores de una fábrica de la India las ingestiones de calorías y sus pesos corporales. Los niveles de actividad inferiores a cierto mínimo arbitrario se

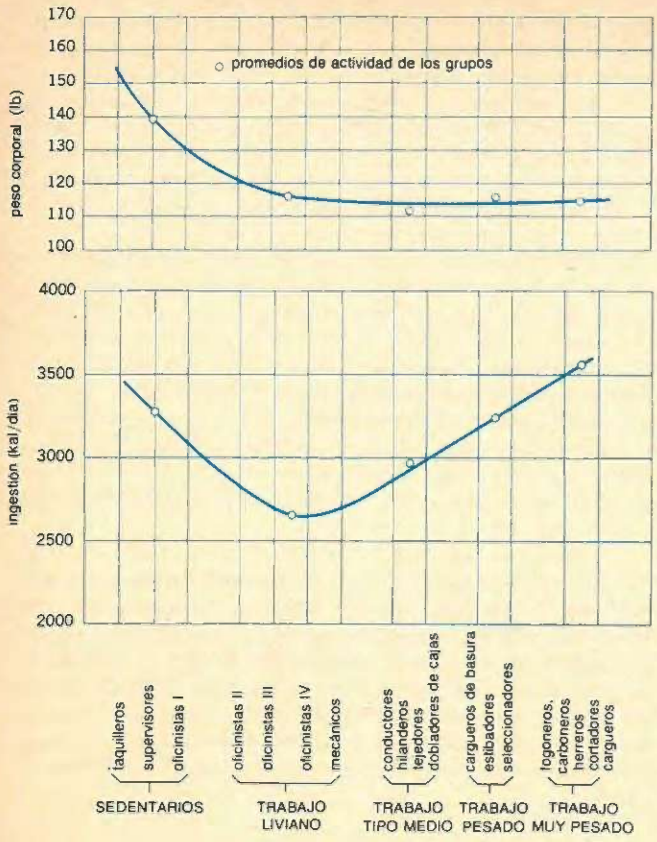


FIGURA 13-27

Peso corporal e ingestión calórica en función de la actividad física, en los trabajadores de una fábrica de la India. (*Adaptado de Mayer et al., Am. J. Clin. Nutrition.**)

denominaron sedentarios. Según se observa en la Figura 13-27, quienes realizaban cargas de trabajo superiores a las del nivel sedentario presentaban el patrón esperado; la ingestión de calorías era directamente proporcional al nivel de trabajo, y los pesos corporales de los sujetos de todos los grupos eran similares. El descubrimiento inesperado consistió en que, respecto de los hombres que afrontaban cargas ligeras de trabajo en el nivel sedentario, la ingestión de calorías variaba en forma inversa a la carga de trabajo, esto es, cuanto menos actividad física realizaban, tanto mayor era la cantidad de su comida. Estos eran pues, en promedio, considerablemente más gordos que los demás. Dado que tal tipo de estudio es difícil de interpretar en términos de causa y efecto, se realizó una serie de experimentos con ratas a las cuales se obligó a permanecer sedentarias o a hacer ejercicio. La Figura 13-28 presenta datos similares a los de los trabajadores de la fábrica. Es claro, por lo tanto, que los niveles muy bajos de actividad, en vez de inducir reducciones similares en la ingestión de alimentos, estimulan más bien la actividad de comer. Las implicaciones de estos descubrimientos en relación con el equilibrio energético de una sociedad cuyos miembros pertenecen en su mayoría a la categoría sedentaria, son evidentes, y la dilucidación de los factores responsables será de gran interés.

Habiendo destacado la importancia de la actividad física (o más bien, la gravedad de su ausencia) en la etiología de la obesidad, hemos de admitir que la mayoría de los casos de obesidad pueden explicarse tan sólo en parte sobre esta base. *En última instancia, toda obesidad representa una falla de los mecanismos de control de la ingestión de alimentos.* Los efectos inapropiados que los niveles bajos de actividad causan en la ingestión de alimentos representan únicamente un ejemplo de tal falla. En pocos casos las personas obesas tienen lesiones hipotalámicas similares a las producidas experimentalmente en la rata. Con una mejor comprensión de los efectos que diversas hormonas causan en el tejido adiposo, puede escucharse de nuevo la exclamación de "desorden glandular"; el cortisol y la insulina, en particular, pueden desempeñar cierto papel en casos caracterizados por múltiples desórdenes metabólicos. Estos últimos tipos de obesidad, que pueden entenderse a la luz del conocimiento que tenemos de los mecanismos normales de control, constituyen un grupo ínfimo, y nos quedamos con la conclusión de que los factores fisiológicos, el hábito, y las costumbres sociales son las causas predominantes del desajuste hipotalámico. La mayoría de los entendidos en la materia consideran que el descubrimiento de las causas específicas ha de reducir poco a poco esta categoría.

Como ejercicio acerca del equilibrio energético, calculemos la rapidez con que una persona puede esperar perder peso con una dieta de reducción. Supóngase que una mujer, cuya tasa metabólica es de 2.000 kcal/24 horas, se somete a una dieta de 1.000 kcal/día. ¿Qué tanto de su grasa corporal se necesitará para suministrar estas 1.000 kcal/día adicionales? La grasa contiene 9 kcal/g; por lo tanto,

$$1.000 \text{ kcal/día} + 9 \text{ kcal/g} = 111 \text{ g/día o } 777 \text{ g/semana}$$

Juntamente con esta grasa, se pierden del tejido adiposo unos 77 g adicionales de agua (el tejido adiposo tiene el 10 por ciento de agua) de tal manera que el gran total de pérdida semanal es igual a 854 g o 1,8 lb. Así pues, en su dieta puede ella razonablemente esperar esta pérdida aproximada de peso por semana. En realidad, la cantidad de peso rebajado en la primera semana puede ser considerablemente mayor, dado que por razones no muy claras, puede perderse una gran cantidad de agua al principio de la dieta, en especial cuando ésta contiene poco carbohidrato. Tal pérdida inicial, que en realidad carece de valor en cuanto respecta a la eliminación del exceso de grasa, constituye frecuentemente

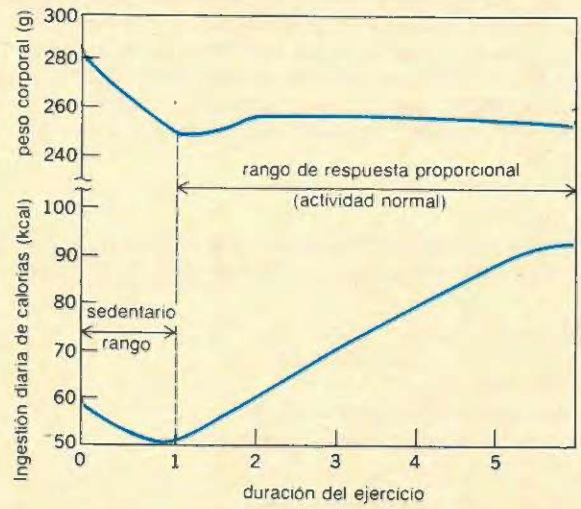


FIGURA 13-28

Ingestión voluntaria de alimentos y peso corporal en función de la duración del ejercicio controlado (horas por día) en ratas adultas normales.

la razón de la sorpresa extraordinaria causada por las dietas de moda (que, para ampliar dicho efecto, incluyen a veces drogas que obligan a los riñones a excretar una cantidad todavía mayor de agua). Es obvio que la pérdida de peso es un proceso lento que requiere paciencia y una considerable reestructuración de los patrones de la ingestión de alimentos.

Otro aspecto de la obesidad, cuya importancia potencial apenas empieza a reconocerse, es el patrón temporal de la ingestión de alimentos. Cuando a las ratas se les administraban varias comidas abundantes al día en lugar de permitírseles andar picando aquí y allá, como es su costumbre, su peso corporal era similar al de las ratas libres. Sin embargo, las sometidas al régimen mencionado tenían relativamente mayor cantidad de grasa y menos de proteína que las continuas roedoras, lo cual indicó que el contenido calórico total de su cuerpo era mayor. Más aún, presentaban un estado similar al de la diabetes de hiperglicemia y arteriosclerosis avanzada. Se han registrado asimismo estudios similares realizados con monos. La importancia de tales datos para el hombre no se conoce, pero mencionamos estos estudios no obstante la escasez de datos, para subrayar las numerosas áreas virtualmente inexploradas que puede utilizar la investigación futura.

Otro ejemplo, tomado de un campo similar, se relaciona con la posibilidad de que las influencias recibidas en edad temprana puedan inducir cambios fisiológicos que predispongan a la obesidad en la edad adulta. El crecimiento del tejido adiposo se debe al aumento tanto del tamaño de las células como del número de las mismas. Este se estabiliza en cierto momento inicial de la edad adulta, y no cambia ulteriormente. La evidencia actual indica que la superalimentación en la edad temprana, sobre todo durante la infancia, genera una cantidad anormal de células de tejido adiposo de persistencia posterior; tales células adicionales pueden muy bien servir de estímulo para el aumento de ingestión de alimentos aunque no se conoce el mecanismo. De todos modos, la idea de que "un bebé gordo es un bebé sano" puede ser perfectamente susceptible de revisión, a la luz de los efectos potenciales de la obesidad temprana en la obesidad tardía, con sus consecuencias concomitantes.

Debe reconocerse finalmente que la obesidad es tan sólo una forma de "sobrenutrición" endémica de las sociedades occidentalizadas. Es indiscutible que las deficiencias de nutrientes esenciales producen enfermedad, pero se le ha prestado poca atención al daño que las cantidades excesivas de estos mismos nutrientes pueden causar.

Regulación de la temperatura del cuerpo

Los animales capaces de mantener su temperatura corporal dentro de límites muy estrechos se denominan *homeotérmicos*. La importancia de adaptación de esta capacidad se deriva ante todo de los efectos notables que causa la temperatura en la tasa de reacciones químicas, en general, y en la actividad enzimática, en particular. Los animales homeotérmicos están libres de la reducción de todas las funciones corporales, la cual ocurre al caer la temperatura del cuerpo. Sin embargo, las ventajas logradas mediante una temperatura corporal relativamente alta imponen una necesidad acentuada de mecanismos reguladores precisos, dado que aun las elevaciones moderadas de temperatura originan mal funcionamiento nervioso, alteración proteica, y hasta pueden causar la muerte. La gente, en su mayoría, sufre convulsiones a una temperatura corporal de 106 a 107°F, y 110°F es el límite absoluto de la vida. Por el contrario, la mayoría de los tejidos del cuerpo puede soportar un marcado enfriamiento (hasta

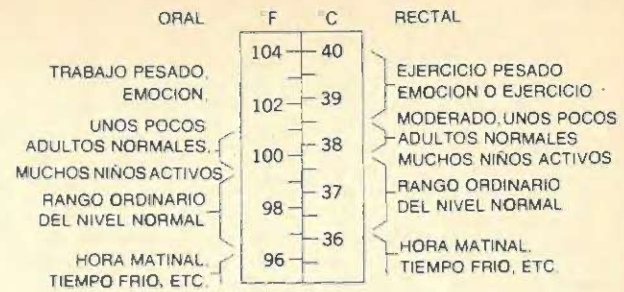


FIGURA 13-29
Rangos de las temperaturas corporales en personas normales. (*Adaptado de Dubois.*)

menos de 45°F), lo cual ha encontrado una aplicación importante en la cirugía cuando se requiere detener el corazón, ya que los tejidos congelados requieren poca nutrición.

La Figura 13-29 ilustra varias generalizaciones importantes acerca de la temperatura normal del cuerpo en el hombre: (*1*) La temperatura oral tiene un promedio aproximado de 1,0°F menos que la del recto; así pues, la temperatura no es igual en las diferentes partes del cuerpo. (2) La temperatura interna no es absolutamente constante; varía cierto número de grados en las personas perfectamente normales, en respuesta al patrón de actividad y a la temperatura externa, y existe además, una fluctuación diurna característica tal que la temperatura llega a su nivel más bajo durante el sueño, y ligeramente superior durante el estado de vigilia, aunque la persona permanezca relajada en su lecho. Una variación interesante en las mujeres es la de una temperatura mayor durante la segunda mitad del ciclo menstrual a causa de la progesterona (Capítulo 14).

Si se considera la temperatura como medida de la "concentración" del calor, la regulación de aquella puede estudiarse por nuestros métodos acostumbrados del equilibrio. En este caso, el contenido total de calor corporal se determina por diferencia neta entre el calor producido y el calor perdido por parte del cuerpo. El mantenimiento de la temperatura corporal constante implica que ante todo la producción de calor ha de ser igual a la pérdida de calor. Ambas variables están sujetas a un control fisiológico preciso.

La regulación de la temperatura es un ejemplo clásico de sistemas de control biológico; sus elementos generalizados aparecen en la figura 13-30. El equilibrio entre la producción y la pérdida de calor resulta perturbado continuamente ya por cambios producidos en la tasa metabólica (constituyendo el ejercicio la fuente de mayor influencia) ya por cambios del ambiente externo que alteran la pérdida de calor. Los cambios pequeños de temperatura corporal resultantes alteran en forma refleja la salida de los órganos efectores que impulsan la producción o pérdida de calor y establecen la temperatura corporal normal.

Producción de calor

Se explicaron ya los conceptos básicos de la producción de calor. Recuérdese que éste es producido posiblemente por todas las reacciones químicas que ocurren en el cuerpo, y que el metabolismo del costo de vida por parte de todos los órganos establece el nivel basal de producción de calor, la cual puede incrementarse a consecuencia de la contracción muscular esquelética, o por razón de la acción de varias hormonas.

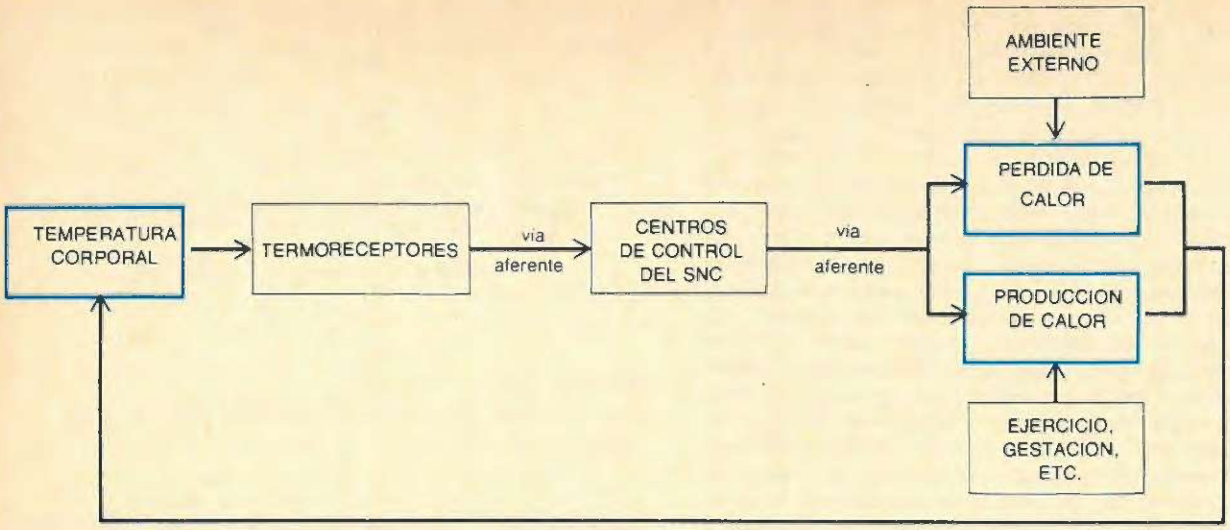


FIGURA 13-30
Resumen de la regulación de la temperatura. La pérdida de calor por parte del cuerpo depende directamente del ambiente externo y de los cambios controlados por los reflejos que regulan la temperatura.

Cambios producidos en la actividad muscular Los primeros cambios musculares en respuesta al frío los constituye un aumento gradual y general producido en el *tono del músculo* esquelético. Esto conduce pronto a *tiritar*, la respuesta muscular característica al frío, que consiste en los temblores rítmicos oscilatorios del músculo, de una tasa aproximada de 10 a 20 por segundo. Son de tal efectividad estas contracciones que la producción de calor corporal puede incrementarse varias veces en segundos o minutos. Dado que no se realiza trabajo externo alguno, toda la energía liberada por la maquinaria metabólica aparece como calor interno. Como siempre, las contracciones están controladas directamente por las neuronas motoras eferentes que van a los músculos. Durante la tiritación, estos nervios se hallan bajo el control de las vías descendentes sujetas al control principal del hipotálamo. Es importante anotar que esta vía de la tiritación puede ser suprimida, al menos en parte, por el impulso procedente de la corteza cerebral, dado que una persona que tiene frío deja de tiritar cuando comienza a realizar alguna actividad voluntaria. Además del aumento de tono muscular y de la tiritación, que son de naturaleza completamente refleja, el hombre utiliza también mecanismos voluntarios de producción de calor tales como patear, palmotear, etc.

Hasta aquí, nuestra exposición se ha centrado en la respuesta muscular al frío; las reacciones contrarias ocurren en respuesta al calor. El tono muscular decrece en forma refleja y asimismo se disminuye el movimiento voluntario ("hace demasiado calor para moverse"). Sin embargo, estos intentos de reducir la producción de calor son de capacidad relativamente limitada tanto por ser ya el tono muscular, de ordinario, suficientemente bajo, como por razón del efecto *directo* que un aumento corporal de temperatura causa en la tasa metabólica. Como se observa en la Figura 13-31, la producción de calor subió al enfriarse la temperatura ambiental por debajo del nivel normal, debiéndose tal respuesta al aumento de tono muscular y a la tiritación. Al calentarse la temperatura del aposento por encima del nivel normal, ocurrió una caída leve en la tasa metabólica (disminución del tono muscular), pero las temperaturas más altas provocaron de nuevo una tasa metabólica superior, ciertamente una respuesta inapropiada en lo que a la regulación de la temperatura se refiere. La explicación consiste en que la temperatura *corpórea* alcanzó un ligero ascenso en este punto y aumentó directamente la tasa de todas las reacciones metabólicas; la capacidad del hombre para regular la temperatura mediante la *reducción* de la tasa metabólica aparece realmente limitada.

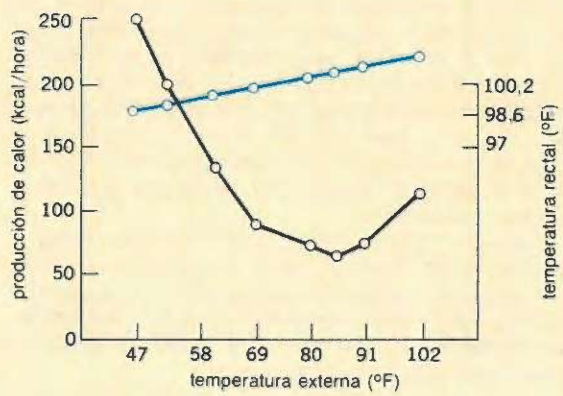


FIGURA 13-31
Efectos que la alteración de la temperatura externa causa en la tasa metabólica (producción de calor) y en la temperatura corporal (rectal). El sujeto portaba indumentaria ligera y estaba sentado tranquilamente.

Termogénesis no-temblorosa ("química") En la mayoría de los animales experimentales, la exposición crónica al frío induce un aumento en la tasa metabólica, sin que ello obedezca a aumento de la actividad metabólica. Al aumentar con el tiempo, tal termogénesis, denominada no-temblorosa, se asocia ciertamente con una disminución del grado de tiritación. La causa de la termogénesis carente de temblor ha sido objeto de controversia considerable; la evidencia actual indica que se debe principalmente a un aumento de secreción de epinefrina, y a la actividad de los nervios simpáticos que van al tejido adiposo. (La tiroxina puede asimismo estar comprometida, pero se trata de algo mucho menos claro.) Igualmente controvertido es el punto de la importancia que pueda tener para el hombre el fenómeno de la termogénesis no-

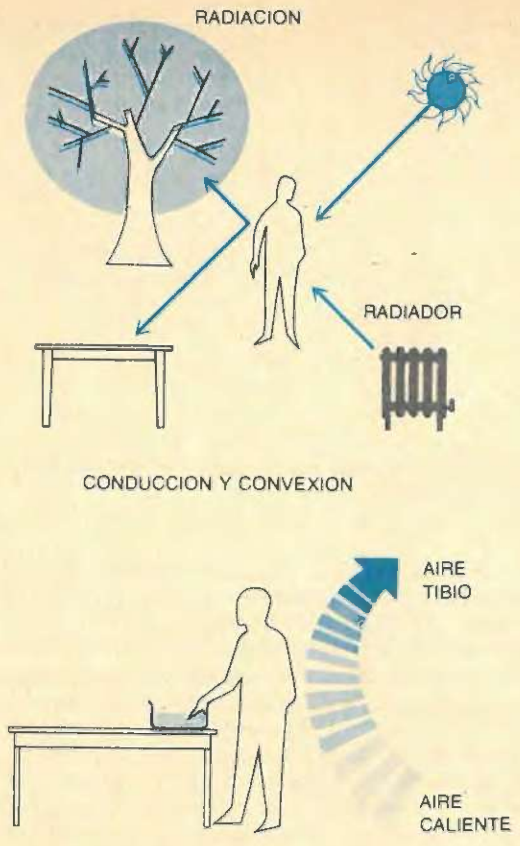


FIGURA 13-32
Mecanismos de transferencia del calor. Por radiación, el calor se transmite en forma de ondas electromagnéticas (flechas de línea continua); en la conducción y convexión, el calor se desplaza directamente por transferencias de energía térmica de molécula a molécula (flecha de línea intermitente).

temblorosa. Sin tener en cuenta los resultados de tales discusiones, parece claro que los cambios hormonales y la termogénesis carente de temblor son, en el hombre, de importancia secundaria, y los cambios que se producen en la actividad muscular constituyen el control principal de la producción de calor para la regulación de la temperatura, por lo menos en la respuesta inicial a los cambios de ésta.

Mecanismos de pérdida de calor

La superficie del cuerpo intercambia calor con el ambiente externo por radiación, conducción y convexión (Figura 13-32), y por evaporación del agua.

Radiación, conducción, convexión La superficie del cuerpo emite constantemente calor, en la forma de ondas electromagnéticas. Simultáneamente, todos los demás objetos densos están irradiando calor. La tasa de emisiones es determinada por la temperatura de la superficie que irradia. Así pues, si la superficie del cuerpo es más caliente que el *promedio* de las diversas superficies del ambiente, se pierde calor neto, a una tasa que depende directamente de la diferencia de temperatura. El sol es naturalmente un radiador potente, y la exposición directa a él disminuye en gran manera la pérdida de calor por radiación, o la puede invertir.

Conducción es el intercambio de calor, no por energía radiante, sino simplemente por transferencia de energía térmica de un átomo a otro, o de una molécula a otra. El calor, como cualquier otra magnitud, se desplaza por un gradiente de concentración, y así la superficie del cuerpo pierde o gana calor por conducción únicamente mediante contacto directo con sustancias más frías o más calientes, incluyendo por supuesto el aire.

Convexión es el proceso mediante el cual el aire (o el agua) contiguo al cuerpo se calienta, se desplaza, y es reemplazado por aire (o el agua) fresco, que a su vez sigue el mismo patrón. Ocurre siempre debido a que el aire caliente es menos denso y por lo tanto asciende, pero el proceso puede ser facilitado en gran manera por fuerzas externas tales como el viento o los ventiladores. En esta forma la convexión ayuda al intercambio conductivo de calor manteniendo continuamente un suministro de aire fresco. Faltando la convexión, el calor despreciable se perdería en el aire y la conducción sería importante únicamente en circunstancias tan poco comunes como la de una inmersión en agua fría o la de sentarse desnudo en una silla fría. (Por razón de la gran importancia del desplazamiento del aire para ayudar a la pérdida de calor se ha intentado cuantificar el efecto de refrescamiento que producen las diversas combinaciones de velocidad del aire con la temperatura; el instrumento más útil ha sido el indicador de viento frío.) Implicaremos también por lo tanto, la conducción cuando utilicemos el término convexión.

Debe ser ya claro que la pérdida de calor por radiación y convexión está determinada en gran parte por el gradiente de temperatura entre la superficie corporal y el ambiente externo. Es conveniente considerar el cuerpo como un núcleo central rodeado de una caparazón que consta de la piel y el tejido subcutáneo (por conveniencia, nos referiremos a la capa compleja de tejidos mencionando simplemente el término piel) cuya capacidad de aislamiento puede alterarse. Es la temperatura del núcleo central la que se regula a un nivel aproximado de 99°F; por el contrario, como veremos, la temperatura de la superficie externa de la piel cambia notablemente. Si la piel fuera un aislante perfecto, no se perdería jamás del núcleo cantidad alguna de calor; la superficie externa de la piel sería igual a la temperatura ambiente (excepto durante la exposición directa al sol), y la convexión y radiación netas serían cero. La piel no es por supuesto un aislante perfecto: la temperatura de su superficie externa se encuentra generalmente en algún punto medio entre la del ambiente externo y la del núcleo. Es de gran importancia para la regulación de la temperatura del núcleo la sujeción de la efectividad de la piel, en calidad de aislante, al control fisiológico mediante el cambio del flujo sanguíneo que va a la piel. Cuanto mayor es la cantidad de sangre que del núcleo va a la piel, tanto más se acerca la temperatura de ésta a la del núcleo. En efecto, los vasos sanguíneos disminuyen su capacidad de aislar la piel llevándole calor a su superficie (Figura 13-33). Estos vasos son controlados primordialmente por los nervios simpáticos constrictores. La vasoconstricción puede ser tan poderosa que la piel del dedo, por ejemplo, puede sufrir un 99 por ciento de reducción en el flujo sanguíneo durante su exposición al frío.

El modelo de respuesta vasomotora al frío y al calor aparece en el esquema de la Figura 13-34. La exposición al frío aumenta el gradiente que media entre el núcleo y el ambiente; la vasoconstricción de la piel aumenta el aislameiento de ésta, reduce la temperatura de la piel, y rebaja la pérdida de calor. La exposición al calor disminuye (o aun puede invertir) el gradiente que hay entre el núcleo y el ambiente; a efectos de permitir la pérdida requerida de calor ocurre la vasodilatación de la piel, se incrementa el gradiente entre la piel y el ambiente, y se intensifica la pérdida de calor. Aunque hablamos de la temperatura de la piel como si fuera uniforme en todo el cuerpo, ciertas áreas participan mucho más que otras en las

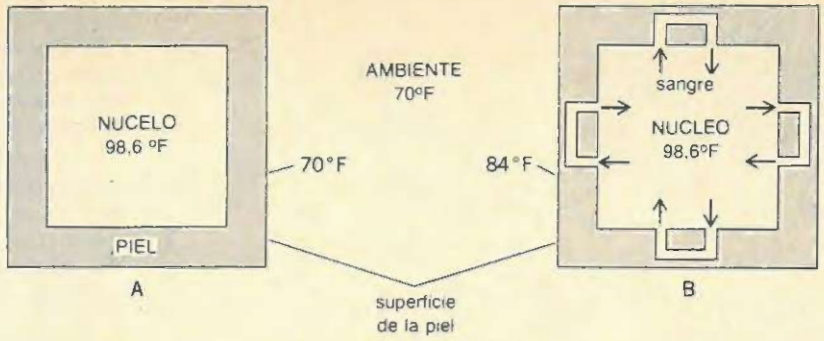


FIGURA 13-33
Relación entre la capacidad aislante de la piel y su flujo sanguíneo. A La piel, en calidad de aislante perfecto, esto es, con un flujo sanguíneo de cero; la temperatura de la superficie externa de la piel se iguala con la del medio ambiente. Cuando los vasos sanguíneos de la piel se dilatan, B el incremento producido en el flujo transporta calor hacia la superficie del cuerpo, esto es, reduce la capacidad aislante de la piel, y la temperatura de la superficie llega a un punto medio entre la del núcleo y la del medio ambiente.

respuestas vasomotoras; según esto, las temperaturas de la piel varían con la localización.

¿Cuáles son los límites de este tipo de proceso? El límite inferior es obviamente el punto en que ha ocurrido la vasoconstricción máxima de la piel; cualquier caída ulterior en la temperatura ambiental aumenta el gradiente y causa una pérdida excesiva de calor. En este punto el cuerpo debe aumentar su producción de calor a fin de mantener la temperatura. El límite superior está fijado por el punto de vasodilatación máxima, la temperatura ambiente, y la temperatura misma del núcleo. Como se observa en la Figura 13-34, a temperaturas ambientales altas, ni aun la vasodilatación máxima puede establecer un gradiente núcleo-ambiente cuya altura basta para eliminar el calor tan pronto como se produce. Otro mecanismo de pérdida de calor se pone por lo tanto urgentemente en juego, el sudor. Así pues, la contribución vasomotora de la piel a la temperatura es de alta efectividad, al nivel medio de la temperatura ambiental (70 a 85°F), pero la carga mayor es sobrellevada por el aumento de producción de calor, a temperaturas inferiores, y por el aumento de pérdida de calor mediante la sudoración, a temperaturas superiores.

Quedan otros dos mecanismos importantes para alterar la pérdida de calor por radiación y convexión: los cambios que se producen en el área de la superficie y los vestidos. Recogerse como un ovillo, agacharse y otros recursos similares en respuesta al frío, disminuyen el área de superficie expuesta al ambiente, reduciendo así la radiación y la convexión. En el hombre, el vestido es asimismo un elemento importante en la regulación de la temperatura, lo cual sustituye los efectos de aislamiento que producen las plumas en las aves y la piel en otros mamíferos. El principio es similar en cuanto la superficie externa de los vestidos constituye ahora la "parte externa" de la superficie corporal. La piel pierde calor directamente en el espacio aéreo ocupado por los vestidos; éstos, a su vez, recogen el calor del estrato aéreo interno y lo transfieren al ambiente externo. La capacidad de aislamiento de los vestidos es determinada ante todo por su tipo y espesor, y asimismo por el espesor del aire atrapado. Hasta aquí hemos hablado solamente de la capacidad de los vestidos para reducir la pérdida de calor; lo contrario es asimismo deseable cuando la temperatura ambiental es mayor que la corporal, dado que la radiación y la conducción producen entonces ganancia de calor. El hombre se aisla por lo tanto de las temperaturas superiores a la del cuerpo, mediante los vestidos que usa. Estos deben ser sin embargo tan amplios que permitan el movimiento adecuado del aire a fin de facilitar la evaporación, única fuente de pérdida de calor en tales condiciones. El vestido blanco es más fresco porque refleja la energía radiante, la cual absorben los vestidos obscuros. Contra la creencia popular, en la exposición directa al sol, los vestidos amplios y de colores claros son mucho más refrescantes que la desnudez.

Evaporación La evaporación del agua a partir de la piel y de las membranas que tapizan el tracto respiratorio constituye el segundo proceso importante para la pérdida de calor corporal. Debe suministrarse la energía térmica para transformar el agua, del estado líquido al estado gaseoso. Así pues, cuandoquiera que se evapora el agua de la superficie del cuerpo, el calor requerido para impulsar el proceso es absorbido de la superficie, refrescándola de esa manera. Aun faltando el sudor, hay todavía pérdida de agua por difusión a través de la piel, la cual no es completamente permeable. Durante la espiración se pierde del tapizado respiratorio una cantidad similar. La pérdida insensible de agua asciende aproximadamente a 600 ml/día en el hombre, y representa una parte importante de la pérdida total de calor. A diferencia de esta difusión pasiva del agua, la *sudoración* requiere la secreción activa de líquido por parte de las glándulas del sudor y su expulsión al interior de los conductos, los cuales lo llevan a la superficie de la piel. El sudor es bombeado a la superficie por la contracción periódica de células similares al músculo liso de los conductos. La producción y acarreo del sudor a la superficie cuentan con la estimulación de los nervios simpáticos. El sudor es una solución diluida que contiene ante todo cloruro de sodio. Esta pérdida de sal y agua durante la sudoración acentuada puede causar una disminución de volumen plasmático, capaz de provocar hipotensión, debilidad, y desvanecimiento. Se ha calculado que existen en el cuerpo humano del adulto más de 2,5 millones de glándulas sudoríparas, y se han registrado tasas de producción de más de 4 litros /hora. Esto equivale a 9 lb de agua, cuya evaporación eliminaría del cuerpo casi 1.200 kcal. Es indispensable tener en cuenta que el sudor debe evaporarse a fin de ejercer su efecto de refrescamiento. El principal factor determinante de la evaporación es la concentración del vapor de agua del aire, esto es, de la *humedad*. La incomodidad que se experimenta en los días húmedos se debe a la falta de evaporación; las glándulas sudoríparas continúan secretando, pero el sudor simplemente permanece en la piel o se desliza por ella. Los demás mamíferos difieren del hombre en su mayoría, por la carencia de glándulas sudoríparas. Ellos incrementan las pérdidas de evaporación ante todo mediante el jadeo, con el cual intensifican el flujo pulmonar del aire y las pérdidas crecientes de agua por parte del tapizado del tracto respiratorio, y mediante el lamido depositan agua en la piel o en el pelo de ésta, a efectos de evaporación.

La pérdida de calor por evaporación del sudor domina gradualmente al elevarse la temperatura ambiental, dado que la radiación y la convexión disminuyen en forma lineal al

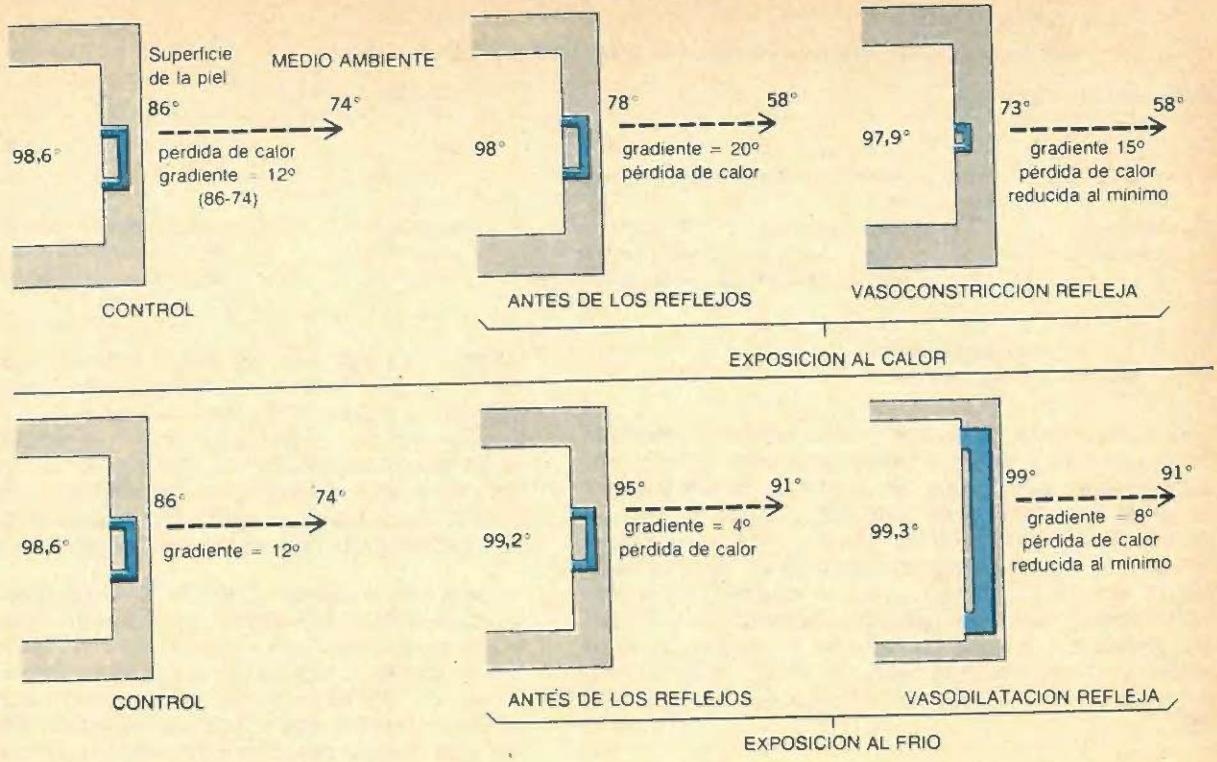


FIGURA 13-34
Efectos de la vasoconstricción y vasodilatación reflejas en el mantenimiento del gradiente de pérdida calórica para la radiación y la convexión. De no haber ocurrido los reflejos, las temperaturas del núcleo habrían cambiado mucho más. Sin embargo, la compensación es incompleta, y se requieren otros mecanismos (cambios en la producción de calor y sudoración) para estabilizar completamente la temperatura durante la exposición a cambios marcados que se producen en la temperatura ambiente.

reducirse el gradiente de temperatura cuerpo-ambiente. A temperaturas ambientales superiores a las del cuerpo, se gana realmente calor por radiación y conducción, y la evaporación constituye el único mecanismo para la pérdida de calor. La capacidad del hombre para sobrevivir a tales temperaturas está determinada por la humedad y por su tasa máxima de sudoración (Figura 13-35). Por ejemplo, cuando el aire está completamente seco, el hombre tolera una temperatura de 266°F durante 20 min o más, mientras el aire muy húmedo le resulta insoportable a una temperatura de 115°F aun por pocos minutos.

Los cambios producidos en la sudoración determinan la adaptación crónica del hombre a las temperaturas altas. Una persona recién llegada a un clima cálido tiene inicialmente poca capacidad de realizar trabajo, su temperatura corporal se eleva, y pueden presentarse debilidad y enfermedades graves. Después de pocos días tolera mejor el trabajo, es poco el aumento de temperatura corporal, y se dice que la persona se ha *aclimatado* al calor. La temperatura corporal se mantiene baja porque la sudoración empieza más pronto, se elevan las tasas de sudor, y disminuye la cantidad de sodio que contiene el sudor. No se conocen aún los mecanismos, aunque la elevación de secreción de aldosterona desempeña un papel importante en la reducción del sodio.

Resumen de los mecanismos efectores para la regulación de la temperatura

La Tabla 13-5 resume los mecanismos que regulan la temperatura, ninguno de los cuales constituye una respuesta total o nula, antes bien recurre a una gradación de aumentos o disminuciones progresivas en la actividad. Como hemos visto, la producción de calor por medio de la actividad del músculo esquelético llega a adquirir máxima importancia hacia el extremo frío del espectro, mientras el aumento de pérdida de calor por medio del sudor es decisivo en el extremo caliente.

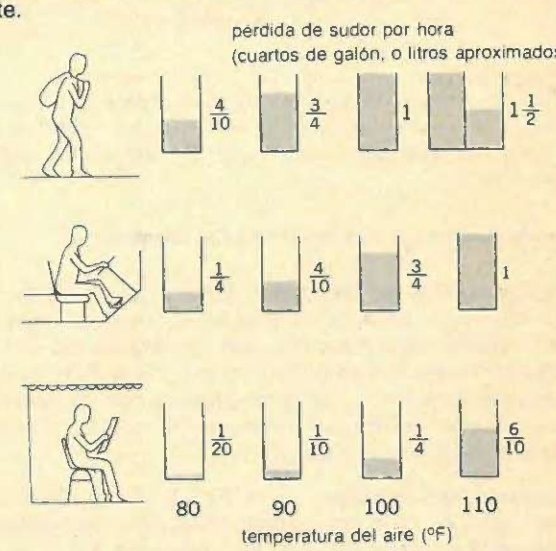


FIGURA 13-35
Promedio de las tasas de sudoración a diversas temperaturas del aire y en diferentes actividades (*Reproducido de Adolph.*)

TABLA 13-5
Resumen de los mecanismos efectores de la regulación de la temperatura

Estimulados por el frío		Estimulados por el calor	
Disminución pérdida de calor	Vasoconstricción de los vasos de la piel; reducción del área de superficie (recogerse, etc.)	Aumento pérdida de calor	Vasodilatación de los vasos de la piel; sudoración
Aumento producción de calor	La tiritación y el aumento voluntario de actividad; (?) el aumento de secreción de tiroxina y epinefrina; aumento de apetito	Disminución producción de calor	Disminución del tono muscular y de la actividad voluntaria; (?) disminución de la secreción de tiroxina y epinefrina; disminución del apetito

Centros hipotalámicos comprometidos en la regulación de la temperatura

La extracción de la corteza cerebral no mengua la capacidad de un animal para regular la temperatura, pero la destrucción del hipotálamo perturba gravemente tal regulación. Las neuronas de esta última área controlan, a través de las vías descendentes, la salida de los nervios somaticomotores que van al músculo esquelético (tono muscular y tiritación) y de los nervios simpáticos que van a las arteriolas de la piel (vasoconstricción y dilatación), glándulas sudoríparas, y medula suprarrenal. En aquellos animales en que la tiroxina es un elemento importante de la respuesta al frío, dichos centros controlan también la salida del factor hipotalámico que libera HET.

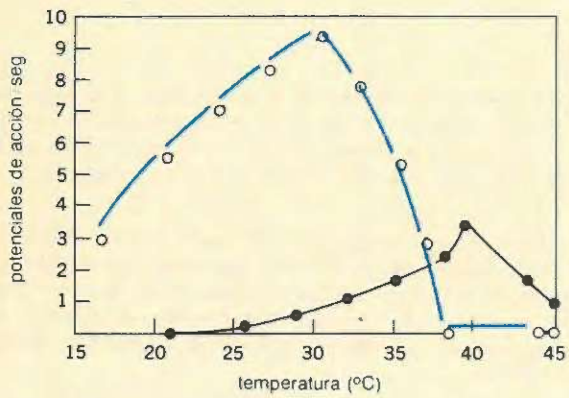


FIGURA 13-36
Tasas de descarga de un típico receptor cutáneo para el frío (círculos abiertos), y de un receptor para el calor (círculos cerrados), en respuesta a los cambios de temperatura. (*Adaptado de Dodt y Zotterman.*)

Estímulo aferente que va a los centros hipotalámicos

El elemento final del termostato humano es el impulso aferente. Es obvio que estos reflejos reguladores de la temperatura requieren receptores capaces de detectar los cambios producidos en la temperatura del cuerpo. Hay dos grupos de receptores, uno en la piel (*termorreceptores periféricos*) y otro en ciertas estructuras corporales de mayor profundidad (*termorreceptores centrales*).

Termorreceptores periféricos En la piel (y ciertas membranas de la mucosa) hay terminaciones nerviosas clasificadas generalmente como *receptores fríos* y *calientes*. En cierto sentido, éstos son términos que crean confusión, dado que el frío no constituye una entidad diferente sino un grado más bajo de calor. Realmente hay dos poblaciones de receptores de la piel sensibles a la temperatura, estimulada la una por un rango de temperaturas más bajo que el que estimula la otra (Figura 13-36). La información procedente de estos receptores se transmite a través de los nervios aferentes y de las vías ascendentes que van al hipotálamo, el cual responde con una salida eferente apropiada; de esta manera, el fuego de los receptores del frío estimula los mecanismos productores y conservadores del calor, mientras la ampliación de fuego de los receptores del calor realiza exactamente lo contrario.

Termorreceptores centrales Debe ser claro que los solos termorreceptores de la piel serían reguladores poco eficientes de la temperatura corporal por la simple razón de ser la temperatura del núcleo, no la de la piel, la que realmente se regula. En el mero campo teórico parecería que tuvieran que existir en alguna parte del cuerpo receptores del núcleo, o sea, centrales, y en numerosos experimentos se los ha localizado, en gran parte, aun dirigidos al hipotálamo mismo (en otras localizaciones internas existen también termorreceptores importantes). En perros no-anestesiados, el calentamiento local de algunas neuronas hipotalámicas a través de termodos previamente implantados hace que hagan fuego rápidamente (Figura 13-37), y reproduce el cuadro completo de la respuesta ordinaria del perro a un ambiente cálido: se pone somnoliento, se estira para aumentar el área de superficie, jadea intensamente, saliva, y se lame la piel. Y a la inversa, el refrescamiento local induce vaso-constricción, tiritación in-

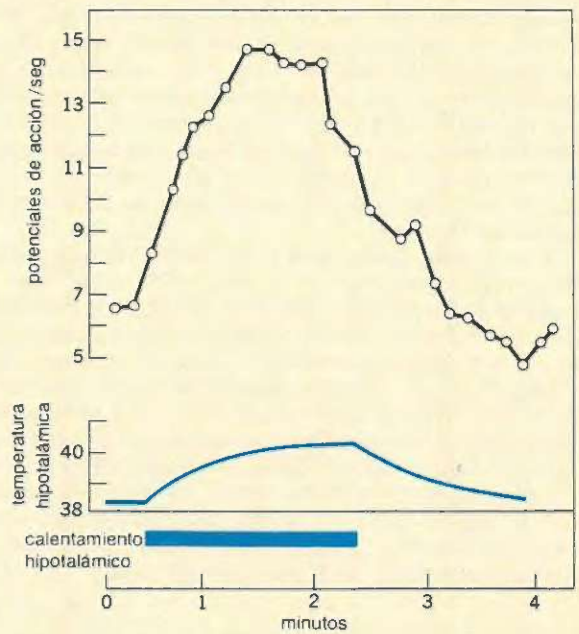


FIGURA 13-37
Efecto que el calentamiento local de una área discreta del hipotálamo causa en la tasa de descarga de una neurona hipotalámica termosensitiva. (*Adaptado de Nakayama y otros.*)

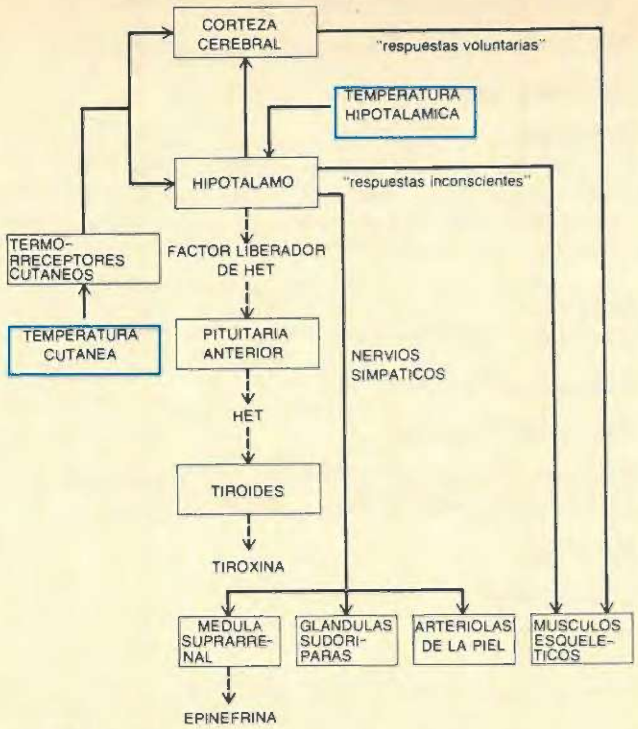


FIGURA 13-38

Resumen de los mecanismos que regulan la temperatura. Las líneas intermitentes son las vías hormonales, que en el hombre, son probablemente, de menor importancia.

tensa, espojamiento del pelo y enroscamiento del cuerpo. Estos termorreceptores hipotalámicos tienen conexiones sinápticas con los centros hipotalámicos de integración los cuales reciben asimismo estímulo de otros termorreceptores centrales como también de los termorreceptores de la piel. Las contribuciones relativas precisas de los diversos termorreceptores son tema de discusión considerable. La Figura 13-38 resume los reflejos que regulan la temperatura.

Fiebre

La elevación de la temperatura corporal tan comúnmente inducida por la infección se debe, no a una ruptura de los mecanismos reguladores de la temperatura, sino a una reinstalación del termostato hipotalámico. Así, una persona que tiene fiebre regula su temperatura en respuesta al calor o al frío, pero siempre a un nivel más alto. La aparición de la fiebre es frecuentemente gradual, pero causa máxima sorpresa cuando se presenta en forma de escalofrío repentino. Es como si el termostato se elevara súbitamente; de un momento a otro la persona comienza a sentir frío y se le observa marcada vasoconstricción y tiritación. Esta asociación de la conservación del calor y del aumento de producción del mismo sirve para impulsar la rápida subida de la temperatura corporal. Constantemente la persona se queja de frío y solicita mayor abrigo. Más tarde desaparece la fiebre al regresar el termostato a su punto normal; la persona siente calor, se desabriga, y presenta vasodilatación acentuada y sudor.

¿Cuál es la base de la reinstalación? Como se explica en el capítulo de la resistencia a la infección, ciertas sustancias químicas producidas en forma endógena, conocidas como *pirógenos*, se liberan en presencia de infección o inflamación. Estos pirógenos actúan directamente en los receptores del hipotálamo y alteran su tasa de fuego y el impulso que envían a los centros de integración. La evidencia reciente indica que en este efecto de los pirógenos interviene la liberación local de prostaglandinas que alteran luego directamente la función de los termorreceptores. En consistencia con dicha hipótesis está el hecho de que la aspirina que reduce la fiebre mediante el restablecimiento de la actividad termorreceptora a su nivel normal, inhibe la síntesis de las prostaglandinas. La aspirina no baja la temperatura corporal de una persona que no tenga fiebre, presumiblemente porque no se libera prostaglandina en cantidades considerables sino bajo la estimulación del pirógeno.

Además de la infección e inflamación en las cuales la fiebre es inducida por los pirógenos, como ya se explicó, hay otras situaciones en que la fiebre es producida por mecanismos completamente diferentes. Los niveles sanguíneos excesivos de epinefrina o tiroxina originados en enfermedades de la medula suprarrenal o de la glándula tiroides elevan la temperatura corporal por acciones directas en las reacciones metabólicas productoras de calor más bien que por la alteración de la instalación hipotalámica de los termorreceptores. Ciertas lesiones del cerebro no reinstalan el hipotálamo, sino más bien destruyen completamente su capacidad reguladora normal; en tales condiciones puede presentarse rápidamente la hipertemia mortal. El *accidente de calor* se caracteriza también por un trastorno similar producido en la función de los centros reguladores. Se trata frecuentemente de un estado de retroalimentación positiva en que, dado el equilibrio inadecuado entre la pérdida y la producción de calor, se eleva la temperatura corporal de tal manera que los centros hipotalámicos de regulación quedan inoperantes y la temperatura del cuerpo sube más aún por tal razón. Así, un paciente aquejado de accidente de calor presenta sequedad en la piel (falta de sudor) a pesar de una temperatura corporal notablemente elevada.

Resulta instructivo en este contexto calcular la rapidez con que puede subir la temperatura corporal cuando los mecanismos de pérdida de calor quedan completamente anulados. La cantidad de calor que se requiere para elevar la temperatura corporal en 1°C es 0,83 kcal/kg. Por lo tanto, en un hombre de 70 kg, la temperatura corporal se eleva en 1°C mediante la retención de 0,83 kcal × 70 kg = 58 kcal. Así pues, una subida mortal de 6°C en la temperatura corporal ocurre cuando se retiene un aumento de 6°C × 58 kcal/1°C = 348 kcal. El metabolismo normal produce esta cantidad de calor aproximadamente en 5 horas (realmente en menos, dado que la tasa metabólica se eleva en gran manera al subir la temperatura del cuerpo).

El accidente de calor, en el cual los niveles que alcanza la temperatura corporal ponen en peligro las funciones vitales del cuerpo, debe distinguirse del *agotamiento por calor*. El primero se debe a un trastorno producido en los mecanismos que regulan el calor, mientras el segundo no es consecuencia de una falla en la regulación del calor sino de la incapacidad de afrontar el costo que representa la regulación del calor. El agotamiento por calor es un estado de colapso debido a la hipotensión originada en la disminución del volumen plasmático (que sigue a la sudoración) y en la máxima dilatación de los vasos sanguíneos de la piel, esto es, en las disminuciones tanto del débito cardíaco como de la resistencia periférica. Así pues, el agotamiento por calor se presenta como consecuencia directa de la actividad de los mecanismos de pérdida de calor; dada la gran actividad desarrollada por estos mecanismos, la temperatura del cuerpo sube tan sólo en forma moderada. En cierto sentido el agotamiento por calor es una válvula de seguridad que mediante la cesación forzosa del trabajo cuando los mecanismos de pérdida de calor se hallan sobrecargados, impide la subida ulterior de la temperatura corporal que precipitaría la situación más grave del accidente de calor.

SECCION A
FISIOLOGIA REPRODUCTIVA MASCULINA

Espermatogénesis
Salida del esperma
Erección/ Eyaculación

Control hormonal de las funciones reproductivas masculinas
Efectos de la testosterona / *Espermatogénesis* / *Organos accesorios de la reproducción* / *Conducta* / *Características sexuales secundarias* / *Mecanismo de acción de la testosterona* / Hipófisis anterior y control hipotalámico de la función testicular

SECCION B
FISIOLOGIA REPRODUCTIVA FEMENINA

Función ovárica
Crecimiento del óvulo y el folículo / *División del óvulo* / Formación del cuerpo lúteo / Hormonas ováricas / Naturaleza cíclica de la función ovárica

Control de la función ovárica
Control del desarrollo del folículo y el óvulo / Control de la ovulación / Control del cuerpo lúteo / Resumen

Cambios uterinos producidos en el ciclo menstrual

Efectos no-uterinos del estrógeno y la progesterona

Respuesta sexual femenina

Embarazo
Transporte del óvulo / Transporte del esperma / Entrada del esperma al óvulo/Desarrollo inicial, implantación y placentación/Cambios hormonales durante el embarazo / Parto / (Salida del niño) / Lactancia / Control de natalidad

SECCION C
LA CRONOLOGIA DEL DESARROLLO SEXUAL

Determinación sexual

Diferenciación sexual

Diferenciación de las gónadas/ Diferenciación de los genitales internos y externos / Diferenciación sexual del sistema nervioso central

Pubertad

Menopausia

14

Reproducción

Durante muchos años los campos de la fisiología y conducta sexuales fueron los menos avanzados de todas las ramas de la fisiología humana; la razón principal de dicho atraso la constituían las diferencias existentes entre las especies. La mayoría de los mamíferos, incluyendo al hombre, presenta mecanismos fisiológicos semejantes en la función cardíaca, renal, respiratoria, etc., pero cambia la situación cuando se trata de la fisiología de la reproducción.

Antes de emprender las descripciones detalladas de la fisiología reproductiva masculina y femenina es tal vez importante resumir parte de la terminología más usual y algunos de los patrones de clasificación. Los principales órganos de la reproducción se denominan *gónadas, testículos* en el macho y *ovarios* en la hembra. En ambos sexos, las gónadas tienen funciones dobles: (*1*) producción de las células de reproducción, el *espermatozoide* y los *óvulos*, y (2) secreción de las *hormonas sexuales*. El sistema de conductos (y las glándulas que los tapizan), a través de los cuales son transportados el esperma y los óvulos, se denomina en forma colectiva *órganos accesorios de la reproduccion*, y en el caso de la hembra se incluyen también normalmente los senos en esta categoría. Finalmente, las *características sexuales secundarias* comprenden las numerosas diferencias externas (pelo, contornos corporales, etc.) existentes entre el macho y la hembra, las cuales no están directamente comprometidas en la reproducción. Las gónadas y los órganos accesorios de la reproducción se hallan presentes en el momento de nacer pero

permanecen relativamente pequeñas y carentes de función hasta la llegada de la *pubertad*, hacia la edad de los diez a los catorce años. Las características sexuales secundarias están virtualmente ausentes hasta la pubertad. Este término significa realmente arribo a la madurez sexual, en el sentido de llegar a ser posible la concepción; en su uso común, se refiere generalmente a todo el periodo del desarrollo sexual que culmina con la maduración sexual. El término *adolescencia* tiene un significado mucho más amplio y comprende el periodo total de transicion de la niñez a la edad adulta en todos los aspectos, y no solamente en el sexual.

SECCION A
FISIOLOGIA REPRODUCTIVA MASCULINA

Las funciones masculinas esenciales de la reproducción son la elaboración del esperma (*espermatogénesis*) y la colocación del esperma en la hembra. Los órganos que producen el esperma, los *testículos*, desempeñan también una función endocrina, a saber, la elaboración de la principal hormona sexual masculina, la *testosterona*. Cada testículo está compuesto de tipos diferentes de tejidos que prestan su colaboración en las actividades espermatogénicas y endocrinas, a saber, los *túbulos seminíferos* y las *células intersticiales*, respectivamente. Es de gran importancia la relación existente entre estas dos funciones básicas; el proceso de la espermatogénesis requiere testosterona, pero la producción de ésta *no* depende de la espermatogénesis. En otros términos, la deficiencia de testosterona produce esterilidad mediante la interrupción de la espermatogénesis, pero la interferencia de la función de los túbulos seminíferos no altera la producción normal de testosterona por parte de las células intersticiales. La gran importancia de esta relación radica en que un método sencillo y efectivo de esterilizar al macho es la vasectomía, ligación quirúrgica y extracción de un segmento del gran conducto que saca el esperma desde los testículos. Este procedimiento impide el paso del esperma y no parece alterar la secreción de testosterona, la cual constituye el principal factor determinante del impulso sexual masculino y de la masculinidad en general.

Espermatogénesis

Por la Figura 14-1 que presenta un esquema de corte transversal del testículo humano, es evidente que éste se compone ante todo de los numerosos túbulos seminíferos altamente enrollados, cuya longitud combinada es aproximadamente de 750 pies. En la Figura 14-2, corte microscópico de un testículo de un humano adulto, puede observarse que los túbulos tienen un tapizado complejo de células, la mayoría de las cuales se encuentra en diversas etapas de división; éstas son las células que dan origen a las células espermáticas.

El estrato externo de las células tubulares que se hallan en proceso de división son las células germinales no-diferenciadas, denominadas *espermatogonias*, las cuales mediante división mitótica, suministran una fuente continua de células nuevas. Algunos espermatogonias se desplazan de la membrana que tapiza el túbulo y aumentan notablemente de tamaño. Cada célula grande, denominada ahora *espermatocito primario*, se divide para formar dos *espermatocitos secundarios*; cada uno de éstos se subdivide a su vez en dos *espermátidas*, transformándose luego estos últimos en *espermatozoides* (Figura 14-3). La división de los espermatocitos primarios mediante la *meiosis* difiere de la división mitótica ordinaria. Durante la mitosis (Capítulo 4), cada célula hija recibe el número completo de cromosomas; en la meiosis,

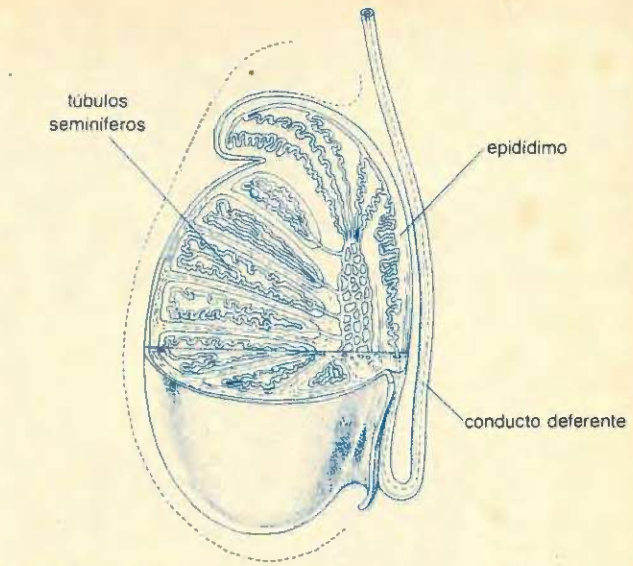


FIGURA 14-1
Corte esquemático de un testículo humano. Los túbulos seminíferos altamente rizados son los sitios de producción de los espermatozoides.

sin embargo, cada célula hija recibe tan sólo la mitad de los cromosomas presentes en la célula madre. Por lo tanto, cada espermatocito humano secundario contiene únicamente 23 cromosomas, y no los 46 presentes en otras células del cuerpo. La división del espermatocito secundario en espermátides es, en principio, una división mitótica ordinaria, con la excepción de no hallarse involucrados sino 23 cromosomas. Dado que el desarrollo de la célula germinal femenina sigue un patrón semejante, la combinación eventual del esperma y el óvulo da origen al restablecimiento del conjunto normal de 46 cromosomas.

La fase final de la espermatogénesis, o sea, la transformación de los espermátides en espermatozoides maduros, no implica división celular ulterior alguna. La cabeza de un espermatozoide maduro (Figura 14-4) está constituida casi enteramente por el núcleo, masa densa de DNA que contiene la información genética del esperma. El extremo del núcleo está cubierto por un casquete denominado *acrosoma*, que consta de una vesícula llena de proteínas, derivada del aparato de Golgi, y de la cual se cree que contiene varias enzimas líticas, las cuales le hacen posible al esperma la entrada al óvulo. La cola comprende un grupo de filamentos contráctiles de apariencia de actomiosina, cuya contracción produce un movimiento de la cola similar al de un látigo, capaz de impulsar el esperma a una velocidad de 1 a 4 mm/seg. Por último, los mitocondrios del espermátide se encuentran reorganizados de tal manera que forman la parte media de la cola y suministran probablemente su energía.

A través de todo el proceso de maduración, las células germinales que se encuentran en proceso de desarrollo permanecen íntimamente asociadas con otro tipo de célula, las *células de Sertoli*. Cada una de éstas se extiende desde la membrana basal del túbulo seminífero hasta el propio lumen. Aparentemente les sirven de camino a los nutrientes a fin de que puedan llegar a las células germinales en desarrollo, cuando éstas se desplazan de la membrana basal; sin duda alguna, partes considerables de los espermátides se encuentran realmente empotradas en el citoplasma de las células de Sertoli. El estudio de estas células ha vuelto a cobrar fuerza recientemente con la demostración de que ellas pueden per-

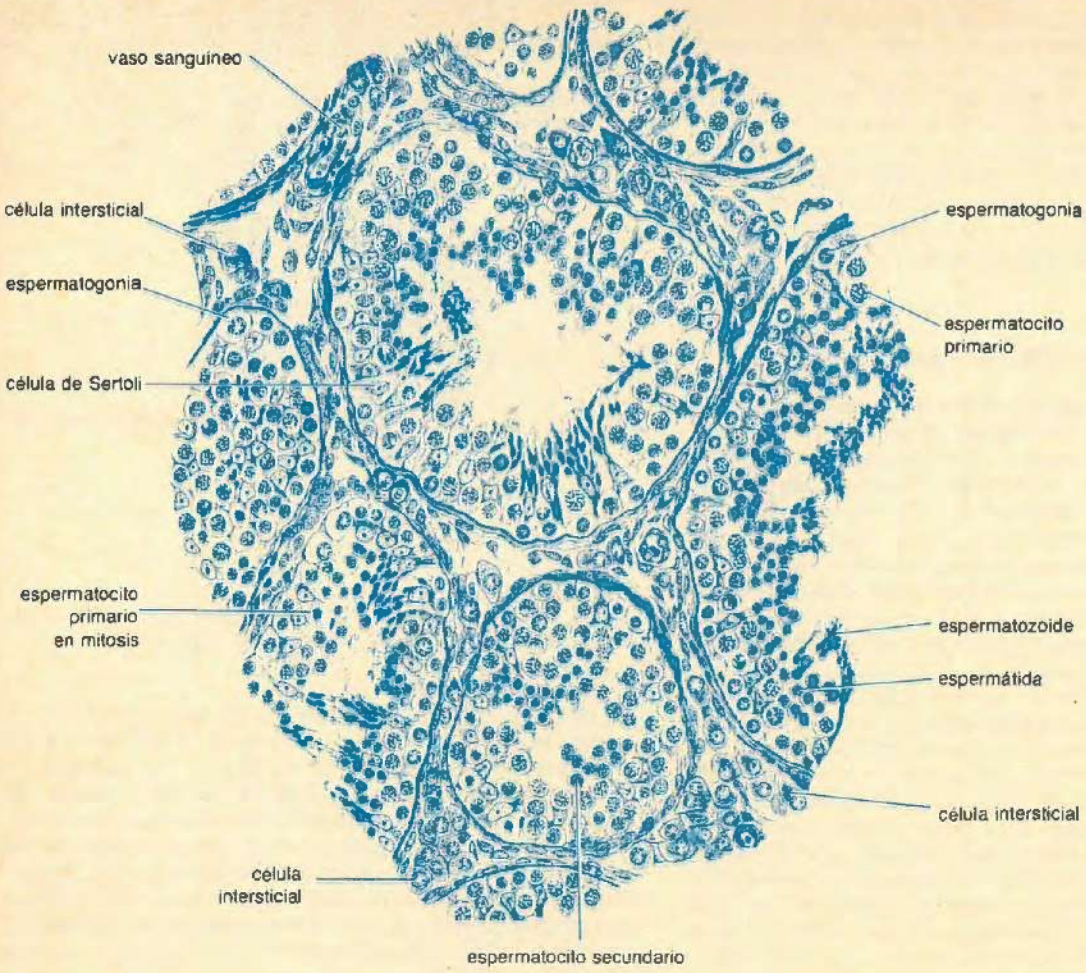


FIGURA 14-2
Corte de un testículo humano. Los túbulos seminíferos presentan diversas etapas de la espermatogénesis (*Adaptado de Bloom y Fawcett.*)

fectamente producir esteroides que actúan en forma local para estimular la espermatogénesis.

No se conocen aun los mecanismos que orientan la notable transformación celular del espermátide en espermatozoide maduro. En cualquier segmento reducido de los túbulos seminíferos, el proceso total de la espermatogenesis avanza en una secuencia regular. Por ejemplo, en cualquier momento dado, virtualmente todos los espermatocitos primarios de una parte del tubulo se hallan en proceso de división, mientras en un segmento adyacente pueden estar dividiendose los espermatocitos secundarios. El proceso total de un área individual gasta aproximadamente 72 dias. En los mamíferos de reproducción estacional, la espermatogenesis es periódica, y a la actividad les siguen la degeneración de los espermatogonios y el recogimiento de los tubulos seminíferos. Por el contrario, los animales no-estacionales, tales como el hombre, presentan una actividad continua en que se suceden los ciclos sin interrupción. La caracteristica más sorprendente de la espermatogénesis es tal vez su magnitud real: el hombre normal puede elaborar varios centenares de millones de espermatozoides por dia (el morueco produce billones).

Paso de los espermatozoides

En la Figura 14-5 se observa la organización anatómica del sistema de los conductos genitales masculinos. De los túbulos seminíferos, los espermatozoides pasan à traves de una red de ductos interconectados altamente enrollados que se juntan para formar el *epidídimo*, el cual a su vez va al gran *conducto deferente* de paredes gruesas. El desplazamiento a través de estos ductos se realiza mediante la acción peristáltica de las celulas contráctiles de las paredes del ducto; en este momento los espermatozoides no tienen, en sí, motilidad. Además de suministrarles salida a los espermatozoides, este sistema desempeña varias funciones importantes: (*1*) el epididimo y la primera parte del conducto deferente almacenan espermatozoides con anterioridad a la eyaculación; (*2*) durante su paso a traves del epididimo o de su almacenamiento en él, una maduración final le da al espermatozoides las capacidades tanto de la motilidad como de la fertilidad; esto parece contar con la mediación del líquido secretado por el epitelio del epididimo, pero es poco lo que se sabe acerca de este proceso, o de los factores que influyen en él; (*3*) en la

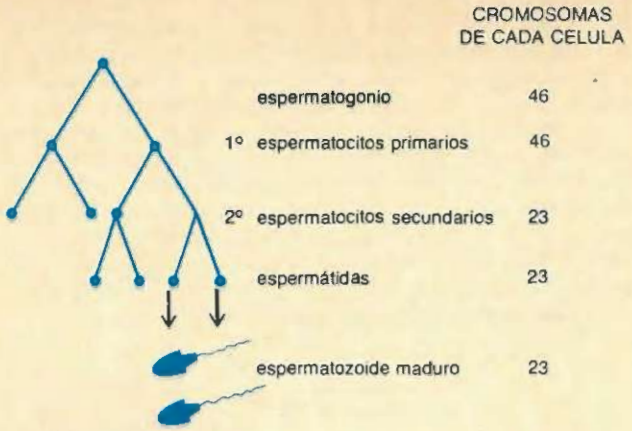


FIGURA 14-3
Resumen de la espermatogénesis. Cada espermatogonio produce ocho espermatozoides maduros, cada uno de los cuales tiene 23 cromosomas.

eyaculación se expelen los espermatozoides desde el epidídimo y el conducto deferente mediante fuertes contracciones del músculo liso que tapiza las paredes del ducto.

El conducto deferente a nivel de las *vesículas seminales* se continúa como *conducto eyaculador* que pasa a través de la *próstata* y se abre en la uretra. Las vesículas seminales y otras glándulas más pequeñas que tapizan los ductos genitales, secretan cantidades reducidas de líquido en forma continua, y cantidades mucho mayores durante el acto sexual *(coito)*. Las secreciones constituyen la mayor parte del líquido eyaculado, el *semen*, el cual contiene gran cantidad de sustancias químicas diferentes, cuyas funciones se estudian en la actualidad. Una función del líquido seminal es la de lograr la dilución cabal de los espermatozoides (en los seres humanos, éste constituye solamente un porcentaje bajo del semen total eyaculado); sin tal dilución se dificulta la motilidad. Además, a la motilidad del esperma contribuyen también sustancias

FIGURA 14-4
Espermatozoide humano maduro.

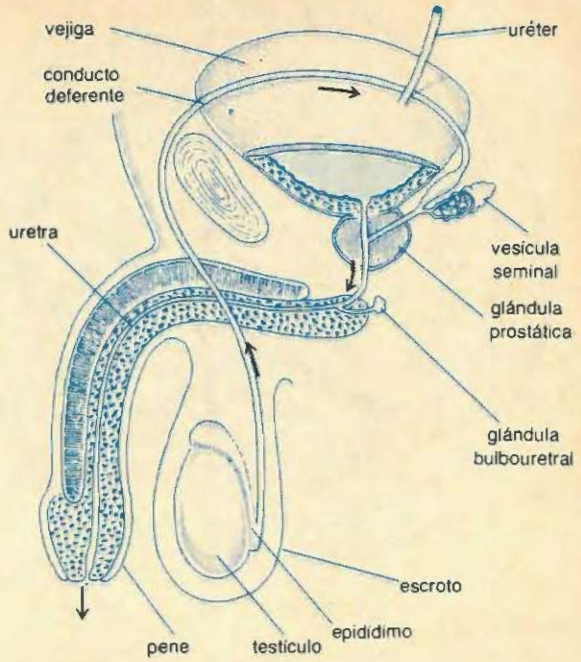


FIGURA 14-5
Organización anatómica del tracto masculino de reproducción.

químicas específicas: por ejemplo, las vesículas seminales secretan grandes cantidades del carbohidrato fructosa que utiliza el aparato contráctil del espermatozoide para la producción de energía. Explicaremos posteriormente las posibles contribuciones de las prostaglandinas, grupo de ácidos grasos que se encuentra en grandes concentraciones en el líquido seminal.

Erección

Los elementos principales del acto sexual masculino son la *erección* del pene, la cual permite la entrada a la vagina femenina, y la eyaculación del semen que contiene el esperma, en la vagina. La erección es un fenómeno vascular que puede entenderse mediante el estudio de la estructura del pene (Figura 14-6). Este órgano está compuesto casi completamente de tres cordones cilíndricos de *tejido eréctil*, que son en realidad espacios vasculares. Normalmente las arteriolas que abastecen estas cámaras se hallan recogidas de tal manera que contienen poca sangre y el pene es flácido; durante la excitación sexual, las arteriolas se dilatan, las cámaras se inundan de sangre, y el pene se hace rígido. Más todavía, al expandirse los tejidos eréctiles, las venas que los drenan se comprimen, reduciendo así a un mínimo el flujo de salida y contribuyendo al empozamiento de la sangre. Este proceso completo ocurre rápidamente y la erección total gasta a veces tan sólo de 5 a 10 seg. La dilatación vascular se realiza mediante la estimulación de los nervios parasimpáticos y la inhibición de los nervios simpáticos que van a las arteriolas y al pene (Figura 14-7). Este parece ser uno de los pocos casos de control parasimpático directo respecto de los vasos sanguíneos de alta resistencia. Además de estos efectos vasculares, los nervios parasimpáticos estimulan las glándulas de la uretra a segregar un material de tipo de mucosa el cual ayuda a la lubricación. ¿Qué receptores y qué vía aferente inician estos reflejos? El impulso principal pro-

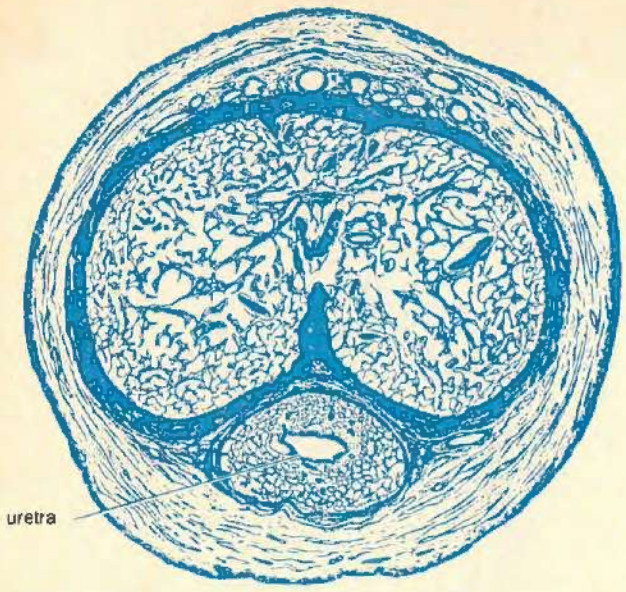


FIGURA 14-6
Corte del pene humano. La gran área central y la que rodea la uretra constituyen espacios vasculares que se llenan de sangre para producir erección.
(*Adaptado de Bloom y Fawcett.*)

cede de los mecanorreceptores de alta sensibilidad que se hallan localizados en el extremo del pene. Las fibras aferentes que conducen los impulsos hacen sinapsis en la parte baja de la medula espinal y desencadenan el flujo eferente. Debe hacerse hincapié, sin embargo, en que los centros cerebrales superiores pueden ejercer, a través de las vías descendentes, efectos acentuados de facilitación o inhibición en las neuronas eferentes. Así pues, los pensamientos o las emociones pueden causar erección en ausencia completa de estimulación mecánica del pene; y a la inversa, la ausencia de erección (*impotencia*) puede obedecer con frecuencia a perturbaciones psicológicas. La capacidad del alcohol para interferir la erección se debe probablemente a los efectos que produce en los centros cerebrales superiores.

Eyaculación

Este proceso es fundamentalmente un reflejo espinal pues las vías aferentes son en apariencia idénticas a las que se describieron respecto de la erección. Cuando el nivel de la estimulación llega a un pico crítico, se provoca una secuencia automática típica de descarga eferente tanto hacia el músculo liso de los ductos genitales como hacia el músculo esquelético de la base del pene. La contribución precisa de las diversas vías es compleja, pero la respuesta general puede dividirse en dos fases: (*1*) los ductos genitales se contraen a consecuencia de la estimulación simpática que les llega, vaciando así sus contenidos en la uretra (*emisión*), y (*2*) el semen se expele del pene mediante una serie de contracciones musculares rápidas. Durante la eyaculación se cierra el esfínter de la base de la vejiga de tal manera que el esperma no puede entrar a ésta ni puede expulsarse orina. Las contracciones rítmicas del pene durante la eyaculación van asociadas a un placer intenso, y todo el evento se denomina *orgasmo*. A la notable contracción simultánea del músculo esquelético que se extiende por todo el cuerpo sigue la aparición rápida de una relajación muscular y psicológica. En el orgasmo hay asimismo un marcado aumento de frecuencia cardíaca y presión sanguínea. Una vez que ha ocurrido la eyaculación hay un período denominado latente durante el cual no es posible una segunda erección; este período varía en gran manera y puede ser de horas en hombres completamente normales.

El volumen promedio de líquido eyaculado es de 3 ml, y contiene aproximadamente 300 millones de espermatozoides. Sin embargo, la escala de valores normales es extremadamente amplia y actualmente se revalúan los conceptos antiguos de la concentración mínima de espermatozoides requeridos para la fertilidad. Aunque la cantidad es importante, es obvio que la calidad de los espermatozoides constituye otro factor crítico determinante de la fertilidad.

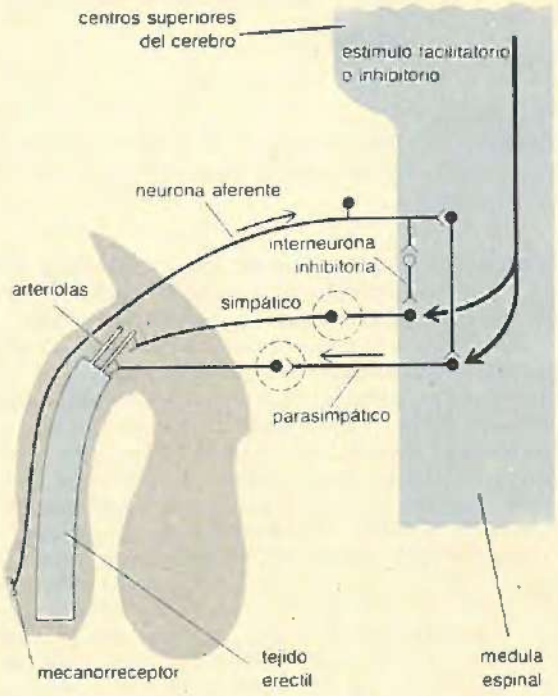


FIGURA 14-7
Vía refleja de la erección. El reflejo es iniciado por los mecanorreceptores del pene. El estímulo procedente de los centros superiores puede facilitar o inhibir este reflejo.

Control hormonal de las funciones masculinas de la reproducción

Virtualmente todos los aspectos de la función masculina de la reproducción están controlados en forma directa o indirecta, bajo el influjo de la testosterona o de las gonadotropinas de la hipófisis anterior, la *hormona estimulante del folículo* (FSH) y la *hormona luteinizante* (LH). Estas hormonas hipofisiarias recibieron la denominación con base en los efectos conocidos en la hembra, pero sus estructuras moleculares son exactamente iguales en ambos sexos. (La LH, en el macho, se denomina frecuentemente hormona estimuladora de las células intersticiales, ICSH.) La FSH y la LH ejercen sus efectos en los testículos, mientras la testosterona presenta un amplio espectro de acciones no solamente en los testículos sino también en los órganos accesorios de la reproducción, en las características sexuales secundarias, en la conducta sexual, y en el metabolismo orgánico, en general.

Efectos de la testosterona

Espermatogénesis Para la espermatogénesis se requieren en forma indispensable cantidades adecuadas de la hormona esteroide testosterona, y la esterilidad es un resultado invariable de la deficiencia de tal hormona. Las células que secretan testosterona se denominan *células intersticiales*; como se observa en la Figura 14-2, se hallan diseminadas entre los túbulos seminíferos. Parece probable que los efectos estimulantes de la testosterona en la espermatogénesis sean ejercidos en forma local por la hormona que se difunde desde las células intersticiales hacia el interior de los túbulos seminíferos. La testosterona no es la única hormona necesaria para la espermatogénesis; se requieren asimismo las gonadotropinas hipofisiarias; su relación con la testosterona la explicaremos más adelante.

Organos accesorios de la reproducción La morfología y función de todo el sistema conductor masculino, las glándulas que lo tapizan, y el pene, dependen todos ellos de la testosterona. En el hombre, después de la extracción de los testículos (*castración*), todos los órganos accesorios de la reproducción disminuyen de tamaño (Figura 14-8), las glándulas reducen notablemente sus tasas de secreción, y la actividad del músculo liso de los ductos resulta inhibida. La erección y la eyaculación son de ordinario deficientes. Tales defectos desaparecen con la administración de testosterona.

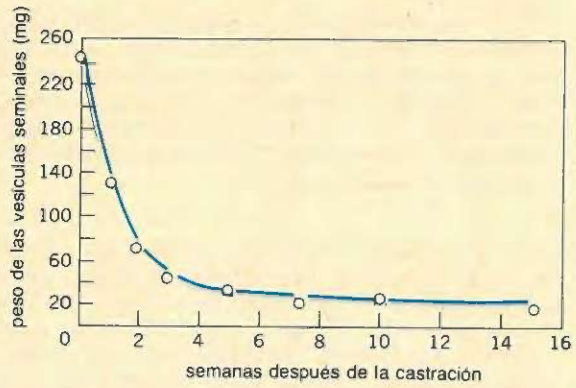


FIGURA 14-8
Atrofia de las vesículas seminales de un ratón adulto después de la castración (*Adaptado de Deanesley y Parkes.*)

Conducta La mayor parte de nuestra información se ha logrado mediante experimentos realizados con animales distintos de los seres humanos, pero aun por la información fragmentaria que tenemos acerca del hombre se duda poco de que el desarrollo y mantenimiento de su impulso y conducta sexuales normales dependan de la testosterona, y de que puedan dificultarse en gran medida por razón de la castración. Sin embargo, es un error suponer que la conducta sexual masculina desviada deba obedecer, por lo tanto, a la deficiencia o exceso de testosterona. Por ejemplo, los homosexuales masculinos en su mayoría (pero no en su totalidad) tienen tasas normales de secreción de testosterona; aunque la administración de testosterona exógena puede a veces incrementar en ellos la actividad sexual, ésta permanece homosexual. Hasta hoy no se ha establecido una correlación precisa entre la homosexualidad o la hipersexualidad y el estado hormonal, ya de los hombres, ya de las mujeres.

Un punto que ha llegado a convertirse recientemente en tema de enorme controversia es el que se refiere a la posibilidad de que la testosterona influya en otras conductas humanas además de la del sexo, es decir, se quiere saber si existen diferencias inherentes al hombre o a la mujer, o si las diferencias observadas en la conducta son todas condicionadas en forma social. Se duda poco de que las diferencias biológicas basadas en el sexo existan en otros mamíferos; la conducta que quizá mejor se haya estudiado es la de la agresión, la cual es evidentemente mayor en los machos, y depende de la testosterona. Es obvia la dificultad de responder a tales inquietudes en relación con los seres humanos, pero los esfuerzos actuales por despojar tales incógnitas tratan de sujetarse al control científico.

Características sexuales secundarias En el mundo animal las características sexuales secundarias se escalonan desde las exóticas danzas de galanteo de las salamandras hasta la melena del león y las astas del ciervo. En muchas especies son importantes para las funciones sexuales normales; las astas utilizadas en la competencia por la hembra y la voz profunda e impresionante del sapo son tan sólo dos ejemplos de los millares que existen.

En el hombre, virtualmente todas las características secundarias masculinas obvias dependen de la testosterona. Por ejemplo, un cuerpo de hombre castrado antes de la pubertad no desarrolla barba ni vello axilar o púbico. Un descubrimiento extraño que no se ha logrado explicar es el hecho de que la calvicie, aunque en parte determinada genéticamente, no ocurre en los hombres castrados. Otras características sexuales secundarias que dependen de la testosterona son la profundización de la voz (originada en el crecimiento de la laringe), la contextura de la piel, la secreción espesa de las glándulas sebáceas de la piel (lo cual predispone al acné), y el patrón masculino de distribución de los músculos y la grasa. Esto nos conduce a un campo de efectos de la testosterona descritos normalmente como *efectos metabólicos generales*, muy difíciles de separar de las características sexuales secundarias. Es obvio que los cuerpos de los hombres y de las mujeres (aun exceptuando los senos y los genitales externos) tienen apariencias muy diferentes; las curvas de la mujer se deben en gran parte a la distribución femenina de la grasa, especialmente en la región de las caderas y en la parte baja del abdomen, sin que tal diferenciación falte en los miembros. La castración del macho desarrolla gradualmente este patrón; y lo pierde, por el contrario, una mujer tratada con testosterona. Una segunda diferencia muy evidente es la de la masa del músculo esquelético; la testosterona ejerce un efecto acentuado en el músculo esquelético que lo lleva a aumentar su tamaño. La relación general de la testosterona con el crecimiento general del cuerpo ya se explicó en el Capítulo 13.

Mecanismo de acción de la testosterona El hecho de que la testosterona ejerza efectos de tan extraordinaria amplitud no debe opacar lo que parece ser un denominador común, a saber, que su acción principal es la de promover el crecimiento. La testosterona, como otras hormonas esteroides, actúa en el núcleo celular para promover separada o conjuntamente la transcripción o traducción de la información genética, pero no se conocen aún los mecanismos precisos. Más aún, nos queda todavía el problema de explicar la especificidad de la acción, o sea, el hecho de que sólo ciertos tipos de células responden a la testosterona y, en ese caso, de manera cualitativa y cuantitativa diferente. Finalmente, se ignora por completo la forma en que se afecta la conducta.

La testosterona no es una hormona únicamente masculina. La testosterona y las sustancias a ella similares, es decir, los *andrógenos*, pueden encontrarse en la sangre de mujeres normales. En la mujer, el sitio de producción es ante todo la glándula suprarrenal, la cual aporta asimismo algunos andrógenos en el hombre. La cantidad y poder de los andrógenos

secretados por la glándula suprarrenal son de ordinario reducidos. Estos andrógenos desempeñan varios papeles importantes en la mujer, específicamente la estimulación del crecimiento general del cuerpo (Capítulo 13) y el mantenimiento del impulso sexual. En varios estados patológicos, la suprarrenal femenina puede secretar cantidades anormalmente grandes de andrógeno, las cuales producen un marcado virilismo; desaparece la distribución femenina de la grasa, aparece la barba juntamente con la distribución vellosa del cuerpo, la voz baja de tono, se amplía la masa del músculo esquelético, crece el clítoris (homólogo del pene masculino), y los senos decrecen en tamaño. Estos cambios ilustran la dependencia de las características secundarias respecto de la hormona sexual. Se sigue asimismo la esterilidad.

Hipófisis anterior y control hipotalámico de la función testicular

La FSH y la LH son esenciales para la normalidad de la espermatogénesis y secreción de testosterona. Después de la extracción de la hipófisis anterior, los testículos disminuyen notablemente de peso, y cesan casi por completo la espermatogénesis y la secreción de testosterona. La FSH estimula directamente la espermatogénesis, mientras la LH estimula la secreción de testosterona, pero por requerirse también la testosterona para la espermatogénesis, es obvio que la LH resulta indirectamente comprometida en este proceso.

No queda completa la exposición acerca de la hipófisis anterior sin la inclusión del hipotálamo. Como se explicó en el Capítulo 7, todas las hormonas de la hipófisis anterior están bajo el control de factores liberadores secretados por áreas discretas del hipotálamo, los cuales llegan a la hipófisis por los vasos sanguíneos del sistema porta hipotálamo hipofisiario. Este estímulo es esencial para la función sexual ya que la destrucción de las áreas hipotalámicas pertinentes detiene la la espermatogénesis y reduce notablemente la secreción de testosterona. La Figura 14-9 resume las relaciones del hipotálamo, hipófisis anterior, y testículos.

¿Qué controla la secreción de los factores hipotalámicos de liberación de la FSH y LH? Se sabe que la testosterona ejerce una inhibición de retroalimentación negativa de la secreción de LH a través tanto de la hipófisis anterior como del hipotálamo. La testosterona tiene menos efecto en la secreción de la FSH, y en la actualidad se ignora la forma precisa en que los testículos ejercen su inhibición de retroalimentación negativa respecto de dicha secreción. La solución de este último problema no es algo de mero interés académico, dado que un agente que inhibe tan sólo la FSH y no la LH, constituiría un anticonceptivo masculino ideal. Se bloquearía la espermatogénesis pero no la secreción de testosterona. Como se recalcó en el Capítulo 7, tales retroalimentaciones negativas son únicamente factores que modifican pero no controlan en forma primordial la secreción. Recuérdese que las células hipotalámicas que producen los factores liberadores son células nerviosas; nos queda la generalización de que estas células nerviosas secretan sus factores liberadores, o como resultado de alguna automaticidad inherente, o como consecuencia de los estímulos que llegan a ellas a través de las conexiones sinápticas con otras neuronas. Es importante darse cuenta de que a pesar del evento del desencadenamiento, la secreción de los factores liberadores para la LH y la FSH procede, durante la vida adulta del macho, probablemente de una manera normal, a una tasa más o menos fija y continua; según esto, la liberación de FSH y LH, la espermatogénesis, y la secreción de testosterona ocurren también a ritmos relativamente invariables. Esto no es lo común tratándose de sistemas hormonales y, lo que es más importante, difiere totalmente de los grandes desplazamientos cíclicos de actividad, tan característicos de las hormonas femeninas de la reproducción. En este punto no sobra, sin embargo, una palabra de cautela porque los trabajos recientes llevados a cabo con mamíferos no-primates han indicado que los niveles de testosterona pueden hacerse variar en respuesta a diversos estímulos sexuales y sociales; no se sabe qué cabida tengan en el hombre tales estudios.

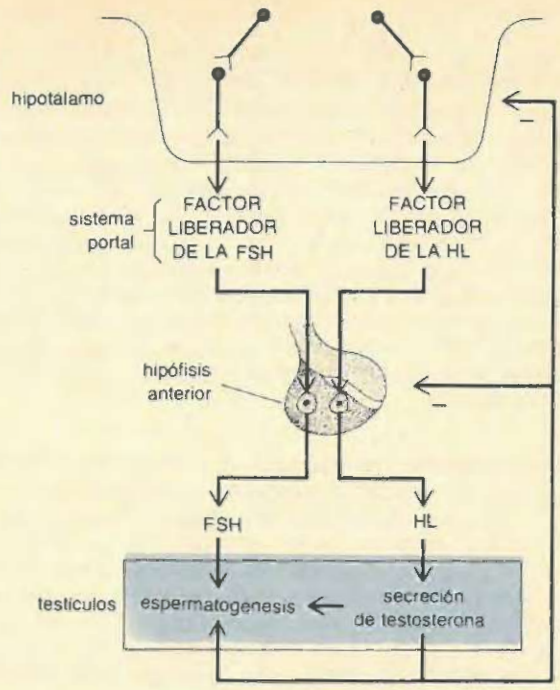


FIGURA 14-9
Resumen del control hormonal de la actividad testicular. Los signos negativos indican que la testosterona inhibe la secreción de la HL tanto en el hipotálamo como en la hipófisis anterior. La testosterona llega a los túbulos seminíferos para estimular la espermatogénesis, tanto por difusión local como por liberación en la sangre y recirculación hacia los testículos. Consúltese el texto para ver la explicación del control de la FSH.

SECCION B
FISIOLOGIA FEMENINA DE LA REPRODUCCION

A diferencia de la producción continua de esperma por parte del macho, la maduración y liberación de la célula germinal femenina, el *óvulo*, son cíclicas e intermitentes. Este patrón es valedero no sólo respecto del desarrollo del óvulo sino también de la estructura y función quizá de todo el sistema femenino de la reproducción (Figura 14-10). En los seres humanos y otros primates estos ciclos se denominan *ciclos menstruales*.

Función ovárica

El ovario humano, como el testículo, tiene una doble finalidad: (1) producción de los óvulos, y (2) secreción de las hormonas sexuales femeninas, el *estrógeno* y la *progesterona*.

Crecimiento del óvulo y el folículo

Obsérvense en la Figura 14-11, corte transversal de un ovario

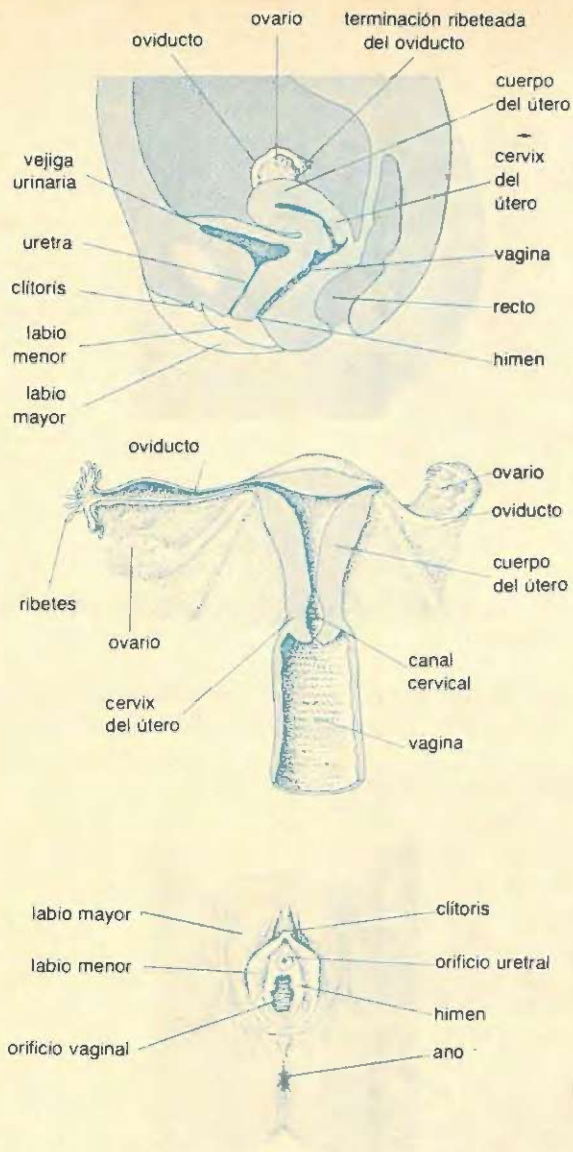


FIGURA 14-10
Organización anatómica de los órganos femeninos de reproducción. El clítoris es una caña pequeña de tejido estructuralmente similar al del pene. El himen es un pliegue de tejido ubicado en el extremo inferior de la vagina; no cierra completamente la abertura vaginal. El ribete de apariencia de dedo que se proyecta en los extremos de los oviductos, atrapa el óvulo a su salida del ovario.

extraído a un mono rhesus, las numerosas agrupaciones celulares discretas conocidas como *folículos primordiales*. Cada folículo está compuesto de un óvulo rodeado de un estrato individual de células achatadas. Se calcula que al momento de nacer, los ovarios humanos normales contienen unos 400.000 de tales folículos, sin que aparezcan unidades nuevas con posterioridad al nacimiento; así pues, en contraste marcado con el macho, la hembra recién nacida tiene ya la totalidad de las células germinales que ha de poseer. Unicamente unas pocas, tal vez 400, están destinadas a alcanzar la madurez completa durante su vida sexual activa. Todas las demás se degeneran a partir del momento de nacer, de tal manera que hacia la iniciación de la menopausia quedan, si acaso, unas pocas. En consecuencia los óvulos que son liberados hacia el fin de la vida sexual de una mujer son más antiguos que los liberados inmediatamente después de la pubertad; algunos han opinado que ciertos defectos congénitos comunes entre los hijos de mujeres maduras son consecuencia de los cambios que los años causan en el óvulo.

En la Figura 14-11 hay todavía un gran número de folículos primarios, principalmente en la periferia del ovario, pero hay asimismo una gran cantidad de folículos maduros en etapas diferentes de desarollo. El desenvolvimiento del folículo se caracteriza por un aumento del tamaño del óvulo y una proliferación de las células que rodean el folículo. El óvulo llega a separarse de las células foliculares mediante una membrana gruesa, la *zona pelúcida*, la cual se forma probablemente de células foliculares. Al crecer el folículo, se forman nuevos estratos celulares, no sólo por mitosis de la células foliculares originales sino también debido al crecimiento de células ováricas especializadas de tejido conjuntivo. Cuando el folículo llega a cierto diámetro, empieza a formarse un espacio lleno de líquido, el *antrum*, entre las células foliculares, a consecuencia del líquido que ellas secretan. No sabemos mediante qué mecanismos se estimula el desarrollo de ciertos folículos primarios, mientras la mayoría, carente de estimulación, se degenera sin alcanzar jamás una etapa de crecimiento.

Por el tiempo en que empieza a formarse el antrum, el óvulo ha alcanzado la plenitud de su tamaño. A partir de este momento, el folículo crece debido en parte a la proliferación celular folicular continuada, y en parte a la expansión del antrum. Finalmente, el óvulo rodeado por la zona pelúcida y un estrato fino de células foliculares ocupa una cresta fina que se proyecta hacia el interior del antrum. Este llega a ser tan grande que la pared delgada del folículo completamente maduro se hincha en realidad, y en esa forma sobresale de la superficie del ovario. La *ovulación* ocurre cuando la pared de la parte hinchada se rompe y el óvulo, rodeado ceñidamente por la zona pelúcida y por las células foliculares, es arrastrado fuera del ovario por el líquido antral (Figura 14-12). Muchas mujeres experimentan grados diversos de dolor abdominal a mitad de sus ciclos menstruales, lo cual se ha considerado comúnmente como irritación abdominal inducida por la entrada de los contenidos foliculares durante la ovulación. Según la evidencia reciente acerca del tiempo preciso de la ovulación, dicho concepto que temporalmente gozó de buena acogida, puede resultar errado, sin que se conozca la causa de tal incomodidad.

En el ovario de la mujer adulta, hay siempre varios folículos que contienen antrum, y cuyos tamaños varían; pero durante cada ciclo, lo normal es que sólo un folículo llegue a la madurez completa ya descrita, cuyo proceso requiere aproximadamente dos semanas. Todos los demás folículos antrales parcialmente madurados sufren la degeneración en alguna etapa de su crecimiento, sin que se conozca el mecanismo del caso. Ocasionalmente (o sea, en una proporción que oscila entre el 1 y el 2 por ciento de todos los ciclos), dos o más folículos llegan a la madurez, y la ovulación puede ser de más de una unidad. Esta es la causa más común de los nacimientos múltiples; en tales casos se trata de hermanos no-idénticos o fraternales.

División del óvulo Un aspecto esencial del desarrollo del óvulo es su patrón de división celular. Los óvulos presentes en el momento de nacer son el resultado de numerosas divisiones mitóticas ocurridas durante la vida intrauterina. Después del nacimiento no ocurre división ulterior alguna exactamente hasta antes de la ovulación, momento en el cual se divide el óvulo maduro que está a punto de ser liberado. Esta división es meiótica y análoga a la división del espermatocito primario

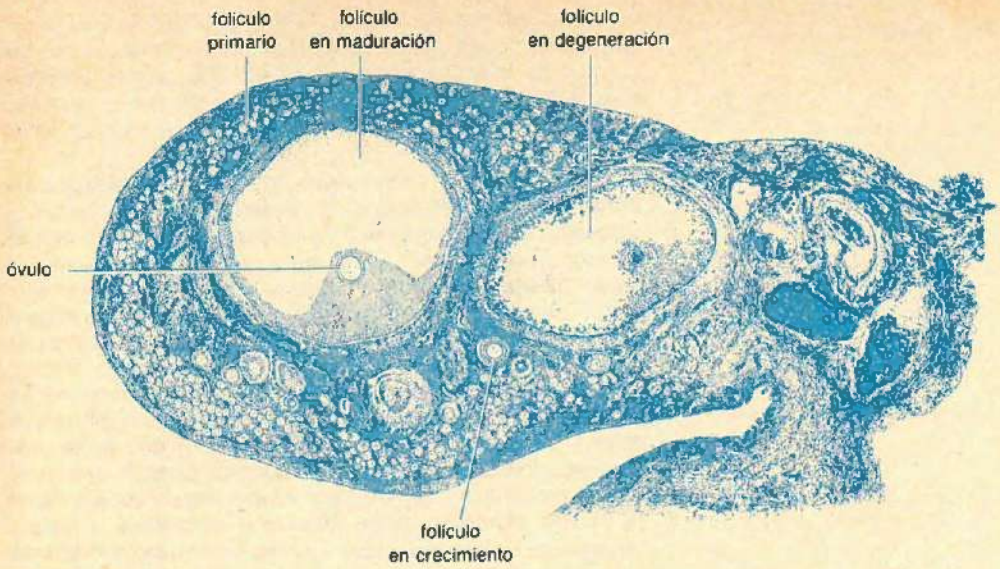


FIGURA 14-11
Corte de un ovario de una mona adulta (*Adaptado de Bloom y Fawcett.*)

porque cada célula hija recibe tan sólo 23 cromosomas, en lugar de los habituales 46. En esta división, sin embargo, una sola célula retiene virtualmente todo el citoplasma, mientras la otra es apenas pequeña y rudimentaria. De esta manera, el

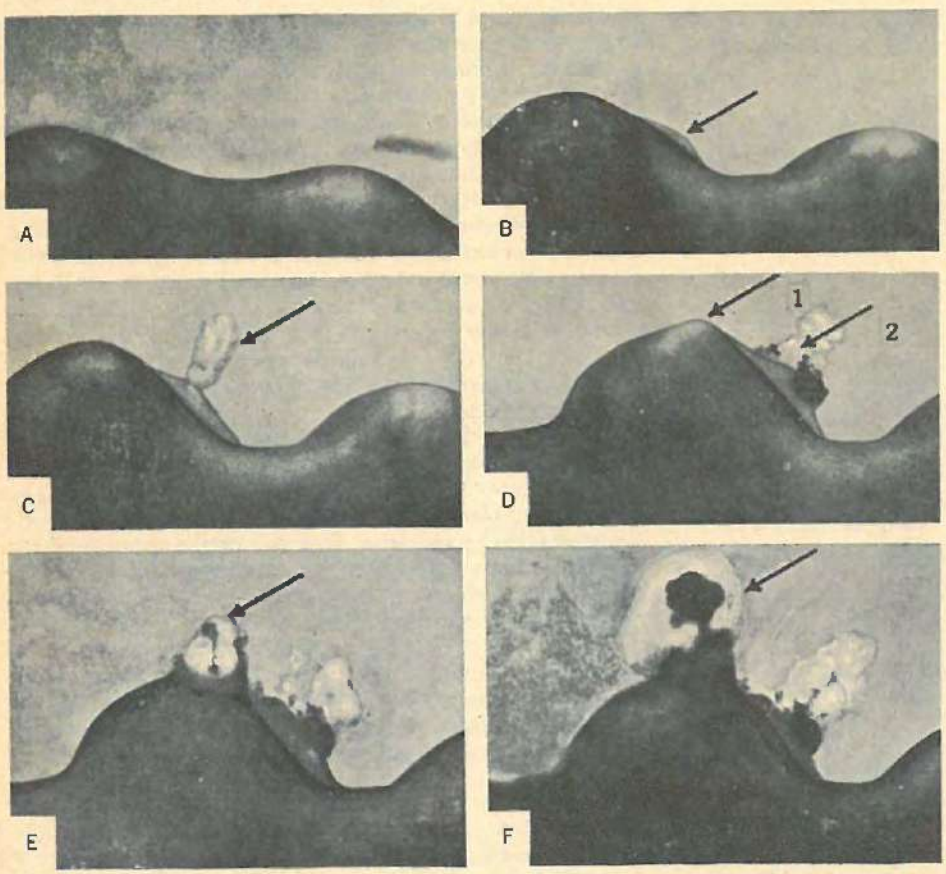


FIGURA 14-12
Ampliación de instantáneas tomadas de una película que registró la ovulación de una coneja. A aproximadamente hora y media antes de la ovulación; B media hora antes de la ruptura; C el folículo acaba de romperse; D la flecha 1 señala el ápice de un folículo, y la flecha 2 el primer folículo roto; E la flecha señala el folículo, cerca al punto de ruptura; F expulsión del líquido folicular acompañado de sangre más oscura. El tiempo entre E y F es de 8 seg. [*De R.T. Hill E. Allen y T.C. Cramer, Anat. Rec.*, 63:245 (1935).]

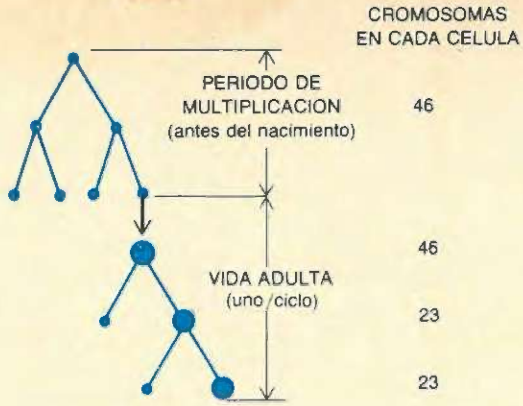


FIGURA 14-13
Resumen del desarrollo del óvulo. Compárese con el patrón masculino de la Figura 14-3. Cada óvulo primitivo produce únicamente un óvulo maduro que contiene 23 cromosomas.

óvulo que ya ha alcanzado la plenitud de su tamaño pierde la mitad de los cromosomas pero casi nada de su citoplasma rico en nutrientes. Después de la ovulación (ciertamente después de penetrar el espermatozoide), se produce en el oviducto (tubo de Fallopio) una segunda división celular, de acuerdo al patrón mitótico ordinario, y las células hijas retienen cada una 23 cromosomas. Y aquí también, una de las células hijas retiene casi la totalidad del citoplasma. El resultado neto consiste en que cada óvulo primitivo es capaz de producir tan sólo un óvulo maduro fecundable (Figura 14-13); por el contrario, cada espermatocito primario produce cuatro espermatozoides viables.

Formación del cuerpo lúteo

Después de la ruptura del folículo y descarga del líquido antral y del óvulo, ocurre cierta transformación dentro del folículo, el cual se rompe y el antrum se llena de líquido parcialmente coagulado. Las células foliculares se ensanchan extraordinariamente y se llenan de lípido; la estructura completa de apariencia de glándula, se denomina *cuerpo lúteo*. Si el óvulo descargado no es fecundado, esto es, si no ocurre el embarazo, el cuerpo lúteo llega a su desarrollo máximo en un tiempo aproximado de 10 días, y luego se degenera rápidamente. Si se presenta el embarazo, el cuerpo lúteo crece y persiste casi hasta terminar aquél.

Hormonas ováricas

Las hormonas sexuales femeninas secretadas por el ovario son los esteroides, estrógeno[1] y progesterona. Los estrógenos son secretados hasta cierto punto por diversos tipos de célula ovárica, pero ante todo por las células foliculares (*no* por el óvulo) y por el cuerpo lúteo. En cantidades muy reducidas, la progesterona puede ser secretada por las células foliculares, pero su fuente principal la constituye el cuerpo lúteo. Explicaremos la fisiología detallada de estas hormonas.

[1] Como se anotó en el Capítulo 7, existen en realidad múltiples hormonas estrogénicas, pero nos referiremos a todas ellas con el término común, estrógeno.

Naturaleza cíclica de la función ovárica

La duración de un ciclo menstrual varía considerablemente de una mujer a otra, y su promedio aproximado es de 28 días. En un ciclo típico de tal número de días, el sangrado menstrual ocurre en el primero de éstos, y alrededor del 14 la ovulación. En términos de función ovárica, el ciclo menstrual puede dividirse por lo tanto en dos fases aproximadamente iguales: (*1*) la *fase folicular*, durante la cual se desarrollan tan sólo un folículo y un óvulo hasta la madurez total y (2) la *fase lútea*, durante la cual el cuerpo lúteo es la estructura ovárica activa. Debe recalcarse que el día de la ovulación varía de una mujer a otra, y aun con frecuencia, en la misma mujer, de un mes a otro.

Control de la función ovárica

El patrón fundamental que controla el desarrollo del óvulo, la ovulación, y la formación del cuerpo lúteo es análogo a los controles descritos con relación a la función testicular, en cuanto las gonadotropinas de la hipófisis anterior, la FSH y la LH, como también la hormona sexual gonádica, o sea, el estrógeno, desempeñan papeles de primer orden. Sin embargo, el esquema general es más complejo en la hembra ya que incluye una segunda hormona gonádica importante (la progesterona), y un ciclo hormonal completamente distinto de las estables tasas continuas de secreción hormonal masculina.

A efectos de orientación, observemos primero los cambios que se producen en las concentraciones sanguíneas de las cuatro hormonas participantes durante un ciclo normal de menstruación (Figura 14-14). Obsérvese que la FSH se encuentra ligeramente más alta en la parte inicial de la fase folicular del ciclo menstrual, y luego decrece en forma estable durante el resto del período, a excepción de un transitorio pico reducido que se presenta a mitad del ciclo. La LH es completamente constante durante la mayor parte de la fase folicular pero a mitad de ciclo presenta luego una gran intensificación (de 12 a 24 horas antes de la ovulación, aproximadamente) seguida de una declinación lenta y progresiva durante la fase luteal. El patrón del estrógeno es más complejo. Después de permanecer más o menos bajo y estable durante la primera semana (mientras se desarrolla el folículo), se eleva hasta alcanzar un pico exactamente antes de iniciar la HL su intensificación. Tal pico es seguido de una caída, un segundo pico (debido a la secreción por parte del cuerpo lúteo), y finalmente, de una rápida declinación durante los últimos días del ciclo. El patrón de la progesterona es el más simple de todos; durante la fase folicular, los ovarios virtualmente no secretan progesterona alguna, pero poco después de la ovulación empieza el cuerpo lúteo en desarrollo a secretar progesterona, y desde este momento el patrón de la progesterona es similar al del estrógeno. Esperamos que, después de esta introducción explicativa, el lector comprenda la forma en que todos estos cambios se interrelacionan para lograr un patrón autocontrolado.

Control del folículo y desarrollo del óvulo

El crecimiento y desarrollo de los folículos dependen de la hormona estimuladora de los folículos (FSH) y de la hormona luteinizante (LH). Según esto, el ovario de un animal al cual se le ha extraído la hipófisis presenta numerosos folículos iniciales pero ningún folículo antral tardío.

Un segundo requisito para el desarrollo de los folículos es el estrógeno, cuya actuación puede desarrollarse principalmente en forma local dentro del ovario. El estrógeno es secretado en gran parte por las células foliculares con un incre-

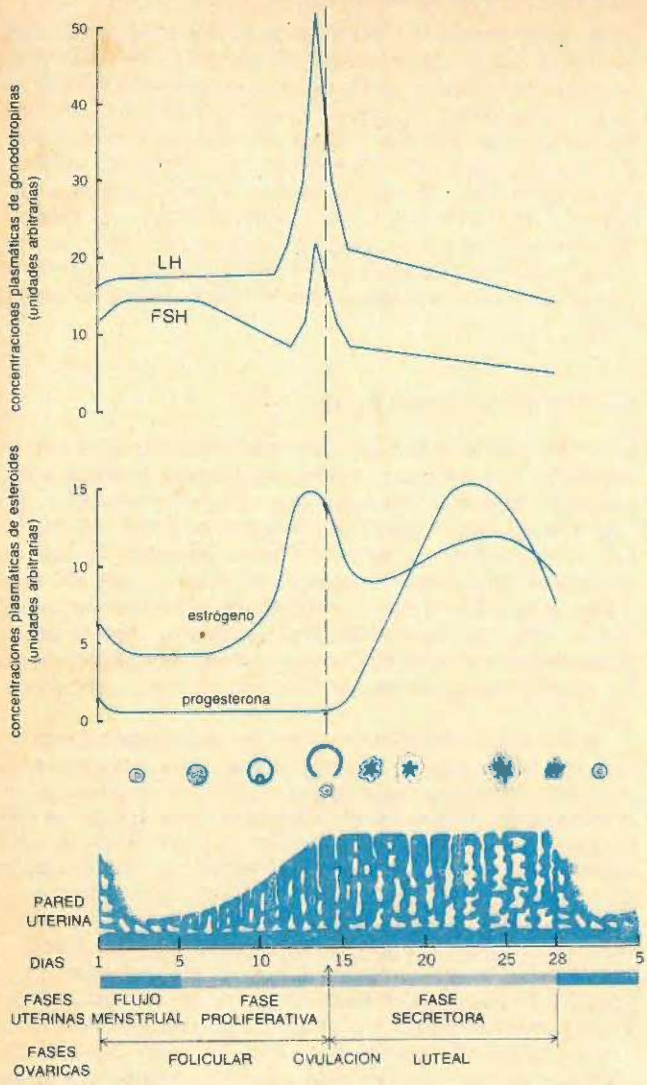


FIGURA 14-14
Resumen de las concentraciones hormonales plasmáticas, eventos ováricos, y cambio producido en el útero durante el ciclo menstrual.

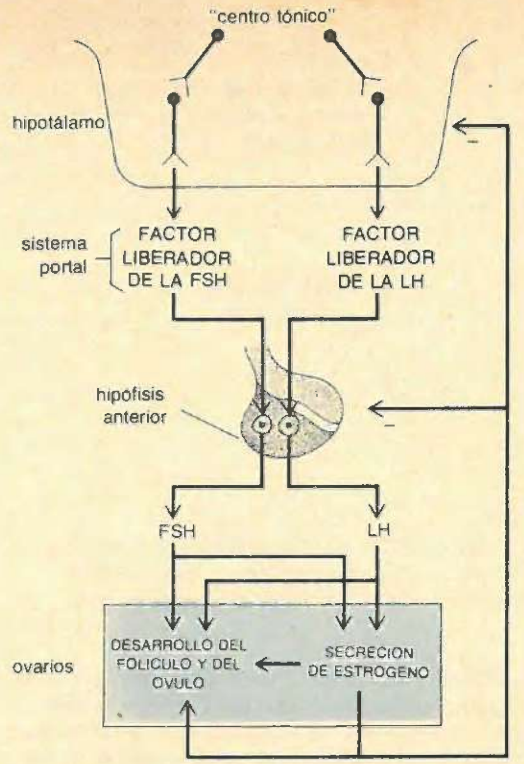


FIGURA 14-15
Resumen del control hormonal del desarrollo del folículo y del óvulo, y de la secreción de estrógeno durante la fase folicular del ciclo menstrual. Compárese con el respectivo patrón masculino (Figura 14-9). Los signos negativos indican que el estrógeno inhibe tanto el hipotálamo como la hipófisis anterior. El estrógeno llega al óvulo y al folículo en desarrollo tanto mediante difusión local como por liberación en la sangre y recirculación hacia los ovarios.

mento progresivo que acompaña el ensanchamiento del folículo. Sin embargo, esta secreción también requiere FSH y LH. Así pues, como se observa en la Figura 14-15, la FSH y la LH se requieren tanto para el desarrollo folicular normal como para la secreción de estrógeno.

Control de la ovulación

Si después de haberle extraído la hipófisis (por causa de alguna enfermedad), se le administran cada día a una mujer cantidades pequeñas de FSH y LH, se observan en ella desarrollo folicular normal, maduración del óvulo, y secreción de estrógeno, sin que ocurra la ovulación. Si, por otra parte, después de unos 14 días de esta terapia, se le aplican una o dos inyecciones más abundantes de LH, se presenta la ovulación. Esto es precisamente lo que sucede en la mujer normal; el óvulo madura durante dos semanas bajo la influencia de la FSH, LH, y el estrógeno, y se desencadena la ovulación mediante la emisión hipofisiaria rápida y breve de cantidades mayores de LH (Figura 14-16). No es claro el mecanismo específico mediante el cual la LH causa luego la ovulación; según la mejor evidencia actual, la hormona induce un aumento en la síntesis de enzimas que catalizan la disolución química de las finas membranas foliculares y ováricas en la prominencia del folículo maduro.

Así pues, la intensificación de la LH a mitad de ciclo sobresale quizá como el evento aislado más decisivo de todo el ciclo menstrual; es su presencia ciertamente la que constituye la diferencia más notoria entre el patrón femenino de la secreción hipofisiaria, y el patrón masculino, relativamente invariable. ¿Cuál es la causa de la intensificación de la LH? La explicación es relativamente simple en los animales que sólo ovulan después de la cópula; se excitan los receptores del tracto genital femenino, y las neuronas aferentes transmiten finalmente estos impulsos al hipotálamo donde son estimuladas las neuronas que secretan el factor liberador de LH. No es lo que ocurre en los seres humanos y en la mayoría de los mamíferos restantes, ya que la ovulación sucede en forma regular sin relacionarse cada ciclo con el coito.[1] Dado el papel

[1] La evidencia fragmentaria y diseminada indica, sin embargo, que el coito puede influir ciertamente en el tiempo de la ovulación de los seres humanos, y en particular, si hay intervalos relativamente largos entre las relaciones sexuales. Así, la tasa de concepción observada en las mujeres de los soldados que salen en uso de licencia es mucho mayor que la que pudiera predecirse si la ovulación no se relacionara con el coito. Esto parece igualmente valedero para las víctimas de violencia carnal.

decisivo de la intensificación de la LH en la ovulación, se ha realizado gran cantidad de estudios, pero ha habido siempre serias dificultades en la interpretación tanto por presentarse en este campo diferencias considerables de una a otra especie como por la dificultad, resuelta hace apenas poco tiempo, de medir con precisión en la sangre las hormonas pertinentes. El punto está muy lejos de aclararse, y aquí presentaremos lo que más probablemente parece ser el mecanismo que opera en la mujer. La razón para tratar aquí este problema con cierta profundidad radica en la importancia práctica que implica no sólo para las mujeres relativamente escasas en quienes no se produce la ovulación, sino también para toda la población mundial, ya que un conocimiento más preciso del mecanismo que desencadena la intensificación normal de la LH podría suministrar la base para métodos de control de natalidad más fisiológicos que aquéllos de que se dispone en la actualidad.

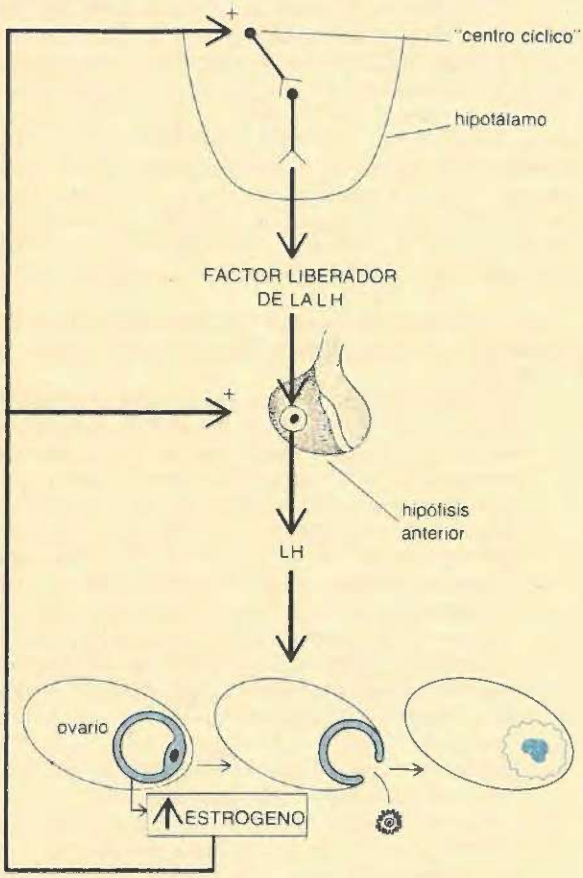


FIGURA 14-16
La ovulación y la formación del cuerpo lúteo son inducidos por el aumento considerable de LH, que a su vez es objeto de inducción por parte del efecto estimulatorio de los altos niveles de estrógeno.

Parece muy probable que existan dos centros cerebrales reguladores cuyas neuronas hagan sinapsis en última instancia con las células que secretan el factor liberador[1] de LH. Uno de ellos –el centro "tónico"– se halla localizado en el hipotálamo y ejerce un efecto estimulante continuo en la secreción del LH-RF (y FSH-RF), cuya magnitud depende del grado de inhibición de retroalimentación negativa ejercida por el estrógeno sobre el centro. Es este centro el que controla la secreción de las gonadotropinas durante todo el ciclo, a excepción del período de intensificación de la LH a mitad de ciclo. La localización del otro centro –el centro "cíclico"– es todavía incierta, pero se trata probablemente del hipotálamo o del área que está detrás de él; sus neuronas son estimuladas (y no inhibidas, como sucede con el centro tónico) por los niveles altos de estrógeno.[2] Más todavía, este centro cíclico es objeto de marcada inhibición por parte de la progesterona.

Estos hechos explican en forma conveniente la intensificación de la LH y la ovulación. Al elevarse rápidamente la secreción de estrógeno durante la última mitad de la fase folicular, su concentración sanguínea se eleva eventualmente en medida suficiente para estimular el centro cíclico, el cual mediante sus conexiones sinápticas con las neuronas que secretan LH-RF, causa una intensificación de la LH, que, a su vez, induce la ovulación. ¿Por qué no se da sino una intensificación por ciclo, esto es, por qué el estrógeno elevado que hay en la mayor parte de la fase luteal no continúa induciendo intensificaciones de LH? La respuesta más probable es la de que a consecuencia de la ovulación y formación subsiguiente del cuerpo lúteo, inducidas ambas por la intensificación de la LH, se inicia la secreción de progesterona, y ésta inhibe el centro cíclico.

Hasta aquí nos hemos ocupado de los efectos que las hormonas sexuales producen en el cerebro. Hay además buena cantidad de evidencia que refuerza el concepto de que el estrógeno ejerce gran parte de sus efectos de inhibición y estimulación en la secreción de LH, mediante un efecto directo en las células hipofisiarias mismas. Así pues, los niveles bajos de estrógeno pueden inhibir no sólo el centro tónico del cerebro sino también las células hipofisiarias secretoras de LH. Y a la inversa, los niveles altos de estrógeno estimulan probablemente en forma directa estas células hipofisiarias (ampliando tal vez su sensibilidad a la LH-RF), como también en forma indirecta a través del centro cíclico. El resultado final es naturalmente el mismo.[3]

Control del cuerpo lúteo

En ciertas especies, por ejemplo, en la rata, es claro que la formación y mantenimiento del cuerpo lúteo dependen de una tercera gonadotropina hipofisiaria, la prolactina. En las mujeres no parece ser éste el caso. La mayoría de los entendidos en la materia opinan actualmente que la inducción de la formación del cuerpo lúteo en la mujer depende únicamente de la ovulación, mientras la formación misma ocurre en forma autónoma, esto es, sin dependencia alguna de estímulos externos. Una vez que se ha formado, el cuerpo lúteo requiere para su mantenimiento cierto estímulo proveniente de la LH (y no de la prolactina), pero es realmente pequeña la cantidad de HL requerida.

¿Qué hace degenerar el cuerpo lúteo al no presentarse el embarazo? Respecto de este punto, la situación es nuevamente muy oscura. La concentración sanguínea de la LH no presenta disminución alguna repentina durante la fase luteal tardía, de tal manera que resulta difícil atribuir la regresión a

---

[1] En inglés Releasing Factor RF

[2] El efecto estimulante que el estrógeno causa en la liberación de LH se denomina a menudo efecto de "retroalimentación positiva" para distinguirlo del efecto de "retroalimentación negativa" que generalmente ejerce.

[3] Este punto adquiere una importancia adicional a la luz de la evidencia según la cual puede existir un solo factor liberador tanto para la FSH como para la LH. Si resulta ser éste el caso, entonces sería decisiva la alteracción que el estrógeno de las sensibilidades relativas de las células secretoras de FSH y LH produjera en el único factor liberador. Las respuestas a estos interrogantes deben surgir en poco tiempo.

cualquier retiro repentino de la LH. En algunas especies de mamíferos, parece que la regresión es inducida en forma activa por alguna sustancia (quizá la prostaglandina) producida por el útero libre de embarazo, pero no parece ocurrir así en la mujer. Existen otras hipótesis, incluyendo la idea de que el cuerpo lúteo tiene un período vital "incorporado" de 10 a 14 días aproximadamente y de que "se destruye por sí mismo", a menos que se lo impida la aparición del embarazo. Explicaremos la forma en que éste puede impedirlo.

Durante su corta vida, el cuerpo lúteo secreta grandes cantidades de estrógeno y progesterona. Estas hormonas, particularmente el estrógeno, ejercen una poderosa inhibición de retroalimentación negativa (a través del hipotálamo e hipófisis anterior) de la secreción tónica de FSH y LH. Según esto, durante la fase luteal del ciclo, se reduce la secreción de gonadotropina hipofisiaria, lo cual explica la disminución de la tasa de maduración folicular durante esta segunda mitad del ciclo. Con la degeneración del cuerpo lúteo disminuyen las concentraciones sanguíneas de estrógeno y progesterona, aumentan la FSH y la LH, y se estimula la maduración de un folículo nuevo.

Resumen

Los eventos explicados hasta aquí en esta sección aparecen resumidos en la Figura 14-14 en que se observan los cambios ováricos y hormonales producidos durante un ciclo menstrual normal, libre de embarazo:

1. Bajo la influencia de la FSH, la LH, y el estrógeno, se maduran tan sólo un folículo y un óvulo, en 2 semanas aproximadamente.
2. Durante la segunda de estas dos semanas aumenta progresivamente la secreción de estrógeno por parte de las células foliculares y otros tipos de células ováricas, bajo la influencia de la LH y la FSH.
3. Durante varios días cercanos a la mitad del período, la producción de LH (y la de FSH, en menor medida) se incrementa en forma acentuada a consecuencia de los efectos estimulantes que producen los altos niveles de estrógeno en el centro cíclico y en la hipófisis.
4. La concentración alta de LH induce la ruptura de las membranas ováricas foliculares, y ocurre la ovulación (sin que se conozca el posible papel que desempeña la FSH).
5. La secreción de estrógeno disminuye durante varios días después de la ovulación, debido tal vez en parte a la ruptura del folículo.
6. El folículo roto se transforma rápidamente en el cuerpo lúteo, el cual secreta grandes cantidades tanto de estrógeno como de progesterona.
7. La alta concentración sanguínea de estrógeno inhibe la liberación de LH y FSH, reduciendo en esa forma sus concentraciones sanguíneas e impidiendo el desarrollo de un folículo u óvulo nuevos durante las dos últimas semanas del período; además la progesterona impide cualquier intensificación adicional de la LH, mediante la inhibición del centro cíclico.
8. La no-fecundación conduce mediante mecanismos desconocidos a la degeneración del cuerpo lúteo durante los últimos días del ciclo.
9. El cuerpo lúteo en desintegración es incapaz de mantener su secreción de estrógeno y progesterona, y sus concentraciones sanguíneas decaen rápidamente.
10. La disminución acentuada de estrógeno y progesterona suspende la inhibición de la secreción de FSH.
11. La concentración sanguínea de FSH empieza a elevarse, se estimula el desarrollo del folículo y el óvulo, y empieza de nuevo el ciclo.

Cambios uterinos producidos durante el ciclo menstrual

Durante el ciclo menstrual ocurren grandes cambios en la morfología uterina, los cuales pueden atribuirse completamente a los efectos del estrógeno y la progesterona. El estrógeno estimula el crecimiento del músculo liso uterino (*miometrio*) y del epitelio glandular (*endometrio*) que tapiza su superficie interna. La progesterona actúa en el endometrio preparado por el estrógeno para convertirlo en tejido de secreción activa: las glándulas se enrollan y se llenan con el glicógeno secretado; los vasos sanguíneos adoptan la forma de espiral y se hacen más numerosos; en las glándulas y tejido conjuntivo del tapizado se acumulan diversas enzimas. Todos estos cambios van idealmente encaminados a procurar un ambiente hospitalario para la implantación de un óvulo fecundado.

El estrógeno y la progesterona causan asimismo efectos importantes en el moco secretado por la *cervix*, o primera parte del útero. Bajo la influencia del solo estrógeno, dicho moco es abundante, claro y carente de viscosidad; todas estas características se hallan en su punto más alto por el tiempo de ovulación, y facilitan la penetración por parte del esperma. Por el contrario, la progesterona hace que el moco cervical se vuelva espeso y viscoso, constituyéndose así esencialmente en un "tapón" de obstrucción importante contra la entrada de las bacterias provenientes de la vagina, una protección más para el feto en caso de producirse la concepción.

Los cambios producidos en el endometrio a través del ciclo menstrual normal deben ser ya de fácil comprensión (Figura 14-14).

1. La disminución de la progesterona y estrógeno sanguíneos, resultante de la regresión del cuerpo lúteo, priva al tapizado endometrial altamente desarrollado de su apoyo hormonal; la consecuencia inmediata es la constricción profunda de los vasos sanguíneos uterinos, la cual conduce a la disminución de suministro de oxígeno y nutrientes. Empieza la desintegración, comienza todo el tapizado a descamar, y se inicial el *flujo menstrual*, marcando así el primer día del ciclo.
2. Después del período inicial de la constricción vascular, las arteriolas del endometrio se dilatan, originando de esa manera la hemorragia a través de las paredes capilares debilitadas; el flujo menstrual consta de esta sangre, mezclada con desecho del endometrio. (La pérdida sanguínea promedia en cada período es de 50 a 150 ml de sangre.)
3. La *fase menstrual* continúa de 3 a 5 días, durante los cuales son bajos los niveles de estrógeno sanguíneo.
4. El flujo menstrual cesa al rehacerse el endometrio, y este aumenta luego bajo la influencia de la concentración creciente de estrógeno sanguíneo; este período, o *fase proliferativa*, dura por espacio de 10 días entre la cesación de la menstruación y la ovulación.
5. Después de la ovulación y formación del cuerpo lúteo, la progesterona, actuando en armonía con el estrógeno, induce el tipo secretorio de endometrio ya descrito.
6. Este período, o *fase secretoria*, se termina con la desintegración del cuerpo lúteo, y queda completo el ciclo.

Es evidente que las fases del ciclo menstrual pueden denominarse con base en los eventos ováricos o uterinos. Así, la fase folicular ovárica comprende las fases menstrual uterina y la de proliferación; la fase luteal ovárica es la misma fase secretoria uterina. El punto esencial está en que los cambios uterinos reflejan simplemente los efectos de las concentraciones sanguíneas variables del estrógeno y progesterona a través del ciclo. A su vez, el patrón secretorio de estas hormonas refleja las interacciones complejas entre el hipotálamo, hipófisis anterior, y ovarios, ya descritas.

TABLA 14-1
Efectos de los esteroides sexuales femeninos

Efectos de los estrógenos

1 Crecimiento de los ovarios y los folículos
2 Crecimiento y mantenimiento del músculo liso y de los tapizados epiteliales de todo el tracto reproductivo
También: *a* Oviductos: aumento de motilidad y actividad ciliar
b Utero: aumento de motilidad
secreción de mucus cervical abundante y claro
c Vagina: aumento de "cornificación" (estratificación de las células epiteliales)
3 Crecimiento de los genitales externos
4 Crecimiento de los senos (especialmente de los ductos)
5 Desarrollo de la configuración corporal femenina: espalda estrecha, caderas amplias, muslos convergentes, brazos divergentes
6 Estimulación de la secreción líquida de las glándulas sebáceas ("antiacné")
7 Patrón del vello púbico (el crecimiento real del vello púbico y axilar es estimulado por el andrógeno)
8 Estimulación del anabolismo de las proteínas y cierre de la epífisis (¿en respuesta a la estimulación de los andrógenos suprarrenales?)
9 Impulso y conducta sexuales (¿papel de los andrógenos?)
10 Reducción del colesterol sanguíneo
11 Efectos vasculares (deficiencia → "fogonazos")
12 Efectos de retroalimentación en el hipotálamo e hipófisis anterior

Efectos de la progesterona

1 Estimulación de la secreción por parte del endometrio; también induce secreciones cervicales espesas y viscosas
2 Estimulación del crecimiento del miometrio (en caso de embarazo)
3 Disminución de la motilidad de los oviductos y el útero
4 Disminución de la "cornificación" vaginal
5 Estimulación del crecimiento de los senos (especialmente del tejido glandular)
6 Inhibición de los efectos de la prolactina en los senos
7 Elevación de la temperatura corporal
8 Efectos de retroalimentación en el hipotálamo e hipófisis anterior

Efectos no-uterinos del estrógeno y la progesterona

Los efectos uterinos de las hormonas sexuales descritos anteriormente representan tan sólo un conjunto de la gran variedad que ejercen el estrógeno y la progesterona (Tabla 14-1); todos estos efectos se estudian en este capítulo, y aquí aparecen enumerados como punto de referencia. Los efectos del estrógeno observados en la hembra son análogos a los de la testosterona observados en el macho, en cuanto el estrógeno ejerce un control dominante en todos los órganos sexuales accesorios y características sexuales secundarias. La estimulación estrogénica mantiene todo el tracto genital femenino –útero, oviductos, vagina– las glándulas que tapizan el tracto, los genitales externos, y los senos. Es responsable de la distribución femenina del vello del cuerpo y de la configuración corporal femenina general: espalda estrecha, caderas amplias y las características "curvas" femeninas, ubicación resultante de la grasa en las caderas, abdomen, y otros sitios. El estrógeno tiene un efecto anabólico mucho menos general en los tejidos no-reproductivos que la testosterona, pero contribuye probablemente a la aceleración del crecimiento corporal general durante la pubertad. Finalmente, como ya se explicó, el estrógeno se requiere para la maduración del folículo y el óvulo; su aumento de secreción durante la pubertad, en armonía con el de las gonadotropinas de la hipófisis, permite

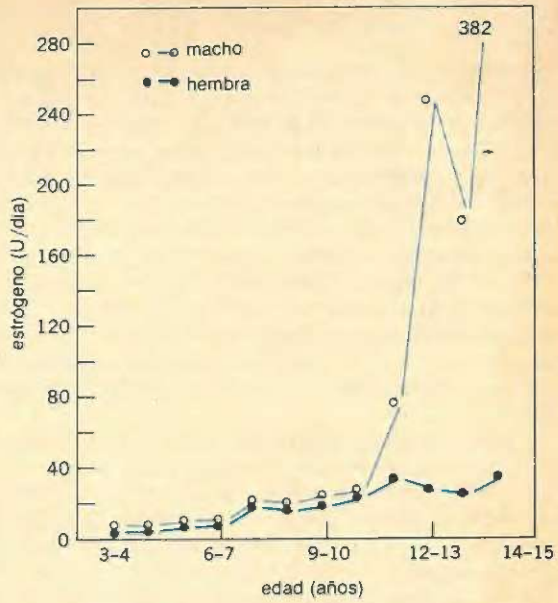


FIGURA 14-17
Excreción de estrógeno en la orina de los niños; es un indicador de la concentración sanguínea de estrógeno. (*Adaptado de Nathanson et al.*)

la ovulación y la aparición de los ciclos menstruales. Durante el resto de la vida reproductiva de la mujer, el estrógeno continúa apoyando a los ovarios, órganos accesorios, y características secundarias. Dada la notable variación de la concentración sanguínea a través de todo el ciclo, en todas estas funciones dependientes se presentan cambios asociados, entre los cuales se destacan las manifestaciones uterinas.

Lo mismo que la testosterona, el estrógeno actúa sobre el núcleo celular, y su mecanismo bioquímico de acción parece hallarse al nivel de los genes mismos. Debe advertirse que el estrógeno no es una hormona únicamente femenina. Cantidades reducidas y ordinariamente insignificantes de estrógeno son secretadas por las células suprarrenales masculinas y por las intersticiales testiculares (Figura 14-17), siendo probablemente las últimas responsables del ensanchamiento mamilar muy comúnmente observado en los jóvenes, durante la pubertad; en apariencia, las células intersticiales liberan en su rápido desarrollo cantidades significativas de estrógeno juntamente con las cantidades mucho mayores de testosterona.

La progesterona se halla en cantidades considerables únicamente durante la fase luteal del ciclo menstrual, y sus efectos no son de tanta amplitud como los del estrógeno, siendo los cambios endrometriales los más sobresalientes. La progesterona ejerce también efectos importantes en los senos, oviductos, y músculo liso uterino, cuya importancia se expondrá más adelante. Una propiedad interesante de la progesterona es su capacidad de elevar la temperatura corporal, aparentemente por medio de un efecto directo causado en el hipotálamo. El fenómeno sirve de indicador útil aunque rudimentario, del tiempo de la ovulación, ya que el aumento de secreción de progesterona asociado con la formación del cuerpo lúteo hace que la temperatura corporal se eleve ligeramente y permanezca elevada durante la fase luteal. La progesterona causa asimismo cierta transformación de las células que tapizan la vagina, y el examen microscópico de algunas de estas células proporciona otro indicio de que la ovulación se ha presentado o no.

Respuesta sexual femenina

Hasta hace muy poco tiempo, el tabú de la respuesta sexual sobre todo en el caso de la mujer era tan marcado que no se lograba progresar en la investigación científica objetiva, pero tal punto es actualmente objeto de estudio y es de esperarse que los conocimientos avancen rápidamente. La evidencia actual indica que la respuesta femenina al coito es muy similar a la masculina en cuanto se caracteriza por una notable vasocongestión y contracción muscular de muchas áreas del cuerpo. Por ejemplo, la creciente excitación sexual se asocia con un abultamiento de los senos y erección de los pezones, a consecuencia de la contracción de los filamentos musculares que hay en ellos. Durante el coito, la mucosa vaginal se congestiona considerablemente y trasuda un lubricante viscoso.

Los sitios principales de la sensación sexual femenina son la vagina y el área de los genitales externos que se encuentran inmediatamente encima de la abertura vaginal, particularmente el *clítoris* (Figura 14-10). Esta caña pequeña es homóloga al pene y está compuesta principalmente de tejido eréctil y dotada de gran cantidad de terminaciones nerviosas sensitivas. Durante la excitación sexual, el clítoris se pone erecto en forma muy similar al pene, y su masaje durante el coito constituye una fuente primordial de tensión sexual. Según las recientes observaciones directas de la función clitoral durante el apareamiento humano, resulta infundada la mayor parte de la información que se encuentra en los manuales sexuales de todo expendio de revistas, los cuales dedican casi invariablemente capítulos enteros a enseñarle al hombre la manera de mantener el contacto del pene con el clítoris durante el coito. En efecto, durante la mayor parte de éste, la posición del clítoris erecto excluye completamente el contacto del pene, y el masaje se mantiene automáticamente en forma indirecta mediante el movimiento que el pene causa en los labios, los cuales tocan el clítoris.

La etapa final de la excitación sexual femenina puede ser el proceso del orgasmo, como sucede en el macho; si no se presenta el orgasmo, hay una resolución lenta de los cambios físicos y de la excitación sexual. En la hembra no se da el equivalente de la eyaculación masculina, pero a excepción de esto, las correlacionadas físicas del orgasmo son muy similares en ambos sexos: hay un aumento repentino en la actividad del músculo esquelético, la cual compromete casi todas las partes del cuerpo, y sigue luego una relajación rápida; crecen la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea; la contraparte femenina de la contracción genital masculina es la contracción rítmica y transitoria de la vagina y el útero. Desde el punto de vista psicológico, la mujer siente un instante repentino de liberación seguido inmediatamente de una conciencia intensa de sensación clitórica y pélvica de radiación hacia arriba, descrita frecuentemente como apertura hacia arriba. Se presenta finalmente una sensación de tibieza y relajación. Lo mismo que en el hombre, los mecanismos que sustentan estos elementos físicos y psicológicos de la respuesta sexual permanecen virtualmente ignorados. Una inquietud importante es la de saber si el orgasmo femenino desempeña un papel importante en la seguridad de la fecundación. Se creía anteriormente que las contracciones femeninas orgásmicas podían suministrar una succión que atrajera el esperma sacándolo de la vagina; parece claro actualmente sin embargo, que las contracciones uterinas son por el contrario expulsivas (como en el trabajo). (En una sección posterior se trata el problema del transporte del esperma dentro del tracto genital femenino.)

Un interrogante final relacionado con la respuesta sexual femenina es el del impulso sexual. Por incongruente que parezca, el deseo sexual en la mujer adulta depende más de los andrógenos que del estrógeno. Así pues, la libido no se altera de ordinario por la extracción de los ovarios (o por su análogo fisiológico, la menopausia). Por el contrario, el deseo sexual se reduce en gran manera mediante la adrenalectomía, ya que tales glándulas son en la mujer la fuente principal de andrógenos. Finalmente, las mujeres a las cuales se les administran grandes dosis de testosterona (para el tratamiento del cáncer en los senos) experimentan por lo general un gran aumento en el deseo sexual.

Completamos así la visión general de la fisiología reproductiva normal de la mujer libre de embarazo. Al inspeccionar a través de este laberinto, se olvida fácilmente la función primordial atendida por todo el sistema, a saber la de la reproducción. Según esto, debemos regresar ahora al óvulo maduro que dejamos libre en la cavidad abdominal, encontrarle un compañero, y seguirlo a través del embarazo, parto, y lactancia.

Embarazo

Después de la eyaculación en la vagina, los espermatozoides viven aproximadamente 48 horas; después de la ovulación, el óvulo permanece fértil de 10 a 15 horas. Como consecuencia neta, para que el embarazo ocurra debe realizarse el coito a lo sumo 48 horas antes o 15 horas después de la ovulación (son únicamente cifras de promedio, y es probable que haya una variación considerable en el tiempo de supervivencia tanto de los espermatozoides como del óvulo). Sin embargo, aun estos cortos límites de tiempo son probablemente demasiado amplios ya que los óvulos más viejos, aunque fértiles, presentan después de la fecundación cierta variedad de mal funcionamiento que origina frecuentemente su muerte rápida. Parece bastante seguro que los ovuladores reflejos, como el conejo, son mucho más eficientes que los seres humanos en lo que a viabilidad de la preñez se refiere.

Transporte del óvulo

En la ovulación, el óvulo es sacado a la superficie del ovario, y su primera misión es la de lograr la entrada al *oviducto*. El extremo de éste tiene proyecciones largas en forma de dedo, tapizadas de epitelio ciliado (Figura 14-10). Durante la ovulación, el músculo liso de estas proyecciones las hace deslizar por encima del ovario mientras los cilios golpean en ondas hacia el interior del ducto; estos movimientos succionan inmediatamente el óvulo hacia la parte interna cuando sale del ovario y lo inician en su viaje hacia el útero. La adaptabilidad funcional de este sistema ha sido sorprendentemente demostrada por el hecho de que las mujeres que sólo poseen un ovario y un oviducto, localizado éste en el lado opuesto de aquél, por ejemplo, ovario derecho y oviducto izquierdo, pueden quedar embarazadas.

Una vez en el oviducto, el óvulo se desplaza rápidamente durante varios minutos, impelido por los cilios y por las contracciones de la cobertura del músculo liso del ducto; las contracciones disminuyen pronto, y el desplazamiento del óvulo se hace tan lento que gasta varios días para llegar al útero. La fecundación debe ocurrir por lo tanto en el oviducto, dado el reducido período vital del óvulo no-fecundado. En este aspecto, el efecto inhibitorio de la progesterona sobre el músculo liso del oviducto es probablemente de importancia considerable en cuanto el desplazamiento del óvulo a través del oviducto sería de otra manera demasiado rápido. El estrógeno, por el contrario, amplía la motilidad del oviducto en tal forma que, durante la fase luteal, el grado real de motilidad representa una interrelación sutil entre los efectos opuestos de los esteroides sexuales.

Transporte de los espermatozoides

El transporte de los espermatozoides al sitio de fecundación, dentro del oviducto, es tan rápido que los primeros llegan en 30 minutos a partir de la eyaculación. Esto sucede con tal rapidez que no parece obedecer a la mera motilidad de los espermatozoides; el movimiento producido por la cola del espermatozoide es probablemente esencial tan sólo para las etapas finales de acercamiento y penetración en el óvulo. El acto mismo del coito proporciona cierto ímpetu al desplazamiento entre la vagina y el útero por razón de la presión líquida de la eyaculación y de la acción de bombeo del pene durante el orgasmo. Después del coito, el mecanismo principal de transporte son las contracciones de la musculatura uterina y del oviducto. Son oscuros aún los factores que controlan estas contracciones musculares pero es posible que comprendan ciertos derivados de los ácidos grasos (*prostaglandinas*) del semen que hagan contraer el músculo liso. Si para el lector es difícil imaginar la forma en que el oviducto puede simultáneamente desplazar el óvulo en una dirección, y ayudarle al movimiento del esperma en dirección contraria, no lo es menos para los fisiólogos. La tasa de mortalidad de los espermatozoides durante su viaje es muy alta; de los varios centenares de millones depositados en la vagina, solamente llegan al oviducto unos cuantos millares. Esta es una de las razones principales de la enorme cantidad de espermatozoides en el líquido eyaculado, a saber, lograr la preñez; de allí puede originarse la selección del espermatozoide más "adecuado".

Además de ayudar al transporte de los espermatozoides, el tracto femenino de reproducción ejerce un segundo efecto decisivo sobre ellos, a saber el de darles la capacidad de fecundar el huevo. Aunque, como ya lo dijimos, los espermatozoides adquieren cierto grado de madurez durante su permanencia en el epidídimo, no son todavía capaces de penetrar a la zona pelúcida que rodea el óvulo sino después de haber permanecido por algún tiempo en el tracto femenino. Del mecanismo mediante el cual se realiza este proceso denominado *capacitación*, se tiene todavía muy poco conocimiento.

Entrada de los espermatozoides al óvulo

El espermatozoide realiza su contacto inicial con el óvulo presumiblemente por movimiento aleatorio, sin que haya evidencia considerable acerca de la existencia de sustancias químicas de "atracción". Después de hacer contacto, el espermatozoide se desplaza rápidamente entre las células foliculares adherentes y a través de la zona pelúcida, liberando de su casquete acrosomático, y tal vez también de otros sitios, enzimas que degradan las conexiones celulares y los enlaces intermoleculares.

Una vez que se halla en la travesía de la zona pelúcida, el espermatozoide hace contacto con la membrana celular del óvulo y, mediante mecanismos desconocidos que implican la fusión de las membranas, pasa lentamente al interior del citoplasma, perdiendo frecuentemente su cola en el proceso.[1] Los núcleos del espermatozoide y el óvulo se unen; la célula contiene entonces 46 cromosomas, y la *fecundación* queda completa. Sin embargo, la viabilidad depende de que se les cierre la entrada a otros espermatozoides, los cuales inevitablemente impiden el desarrollo del huevo fecundado. Aunque no se conoce el mecanismo, es claro que la entrada de un espermatozoide causa una transformación química notable y rápida de la zona pelúcida, haciéndola impenetrable a otro espermatozoide.

El huevo fecundado se halla entonces listo para empezar su desarrollo mientras continúa descendiendo por el oviducto hasta el útero. Si no hubiera ocurrido la fecundación, el óvulo sería objeto de desintegración lenta cayendo normalmente en manos de los fagocitos del tapizado del útero. Rara vez permanece un óvulo fecundado en el oviducto, en el cual es posible, sin embargo, la implantación. Tales embarazos tubales no pueden prosperar por falta del espacio que necesita el feto para crecer, y eventualmente se requiere una intervención quirúrgica.

Desarrollo inicial, implantación, y placentación

Durante la cómoda travesía de 3 a 4 días por el oviducto, el óvulo fecundado sufre cierto número de divisiones[2] celulares, y después de llegar al útero, flota libre en el líquido intrauterino (del cual recibe sus nutrientes) por espacio de varios días más, sometido en todo momento al proceso de la división celular. Todo este período de tiempo corresponde a los días que median entre el 14 y el 21 del típico ciclo menstrual; así pues mientras el óvulo es objeto de fecundación y desarrollo inicial, el tapizado uterino se halla simultáneamente en proceso de preparación por parte del estrógeno y la progesterona para recibirlo. Aproximadamente el día 21 del ciclo, esto es, 7 días después de la ovulación, se realiza la *implantación*. Para ese entonces el óvulo fecundado se ha desarrollado convirtiéndose en una bola de células que rodean una cavidad central recientemente formada, llena de líquido, denominada *blastocisto*.

La Figura 14-18 presenta un corte de blastocisto; obsérvese la desaparición de la zona pelúcida, evento necesario para la implantación. La masa celular interna se destina a convertirse en el feto mismo, mientras el tapizado exterior de

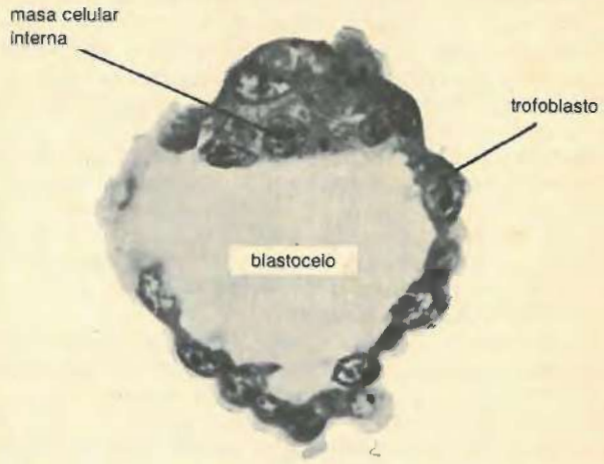


FIGURA 14-18
Blastocisto tomado del útero. La zona pelúcida está completamente ausente. [*De A.T. Hertig et al., Carnegie Contrib. Embryol.*, 35:299 (1954).]

[1] Al penetrar el espermatozoide, completa el óvulo su última división celular, y se rechaza la célula hija que prácticamente carece de citoplasma.

[2] El caso de los mellizos idénticos ocurre cuando, en una etapa muy temprana del desarrollo, un solo óvulo fecundado se divide por completo en dos masas celulares que crecen independientemente.

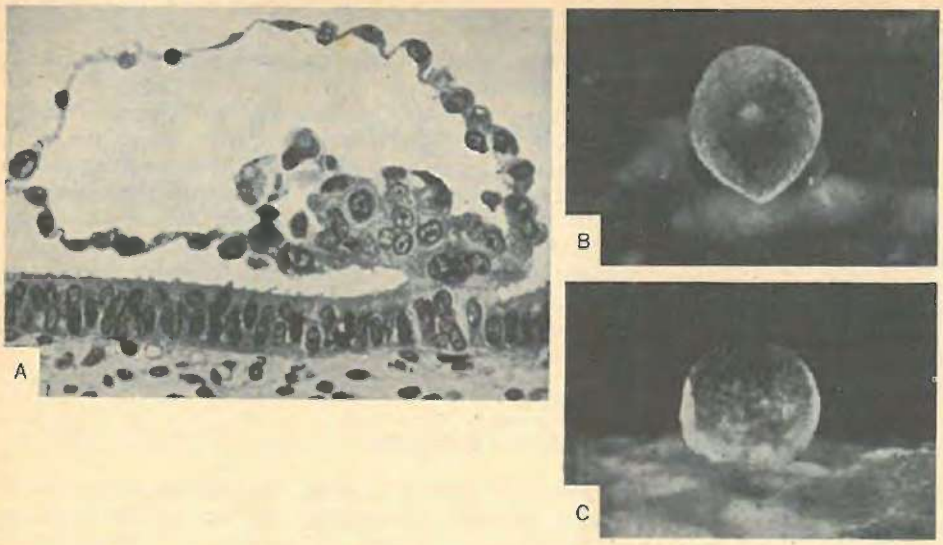


FIGURA 14-19
Fotomicrografía en que se observa la implantación inicial de un blastocisto de mono de 9 días. A Corte transversal del embrión y tapizado uterino. B Blastocisto completo adherido al útero, visto desde arriba. C El mismo embrión visto desde un lado. [*De C.H. Heuser y G.L. Streeter, Carnegie Contrib. Embryol.*, **29**:15 (1941).]

células se está ya diferenciando en células especializadas, *trofoblastos*, las cuales han de constituir las membranas nutrientes destinadas al feto, como ya se explicó. Desintegrada la zona pelúcida, se ensancha rápidamente el estrato trofoblástico y hace contacto con la pared uterina. Se ha descubierto que las células trofoblásticas de los blastocistos extraídas del útero son realmente adhesivas, sobre todo en la región que cubre la masa celular interna; es esta parte la que adhiere al endometrio cuando se produce el contacto, y la que inicia la implantación (Figura 14-19). Tal contacto inicial induce en alguna forma el desarrollo rápido de los trofoblastos, los cuales liberan enzimas líticas capaces de degradar el tejido endometrial. De esta manera el *embrión* se abre paso literalmente a mordiscos hacia el interior del endometrio, en el cual queda pronto incrustado (Figura 14-20). Las fuerzas destructoras del estrato trofoblástico desempeñan una segunda función importante: la degradación de las células endometriales, ricas en nutrientes, suministra el combustible metabólico y la materia prima al embrión en desarrollo; de tal desecho celular absorbe directamente los materiales el embrión durante este período, en absoluta dependencia. Este sistema resulta, sin embargo, adecuado para abastecer al embrión solamente durante las primeras semanas, cuando está todavía muy pequeño. El sistema posterior de relevo es la circulación fetal[3] y la *placenta*.

La placenta es una combinación de tejidos fetales y maternos entrelazados que sirve de órgano de intercambio entre la madre y el feto. El estrato trofoblástico que se expande rompe los capilares endometriales, permitiéndole así a la sangre materna rezumarse hacia los espacios que lo rodean; la coagulación es impedida por la presencia de cierta sustancia anticoagulante producida por los trofoblastos. Pronto el estrato trofoblástico se extiende a todo el rededor y se proyecta hacia el interior de estas áreas rezumadoras (Figura 14-20). Para ese entonces el embrión en desarrollo ha comenzado a enviar al interior de estas proyecciones trofoblásticas vasos sanguíneos, que son, en su totalidad, ramificaciones de vasos mayores, *arterias y venas umbilicales*, las cuales se comunican con las arterias y venas intraembriónicas principales a través del *cordón umbilical* (Figura 14-21). Pocas semanas después de la implantación, este sistema se encuentra perfectamente establecido, el corazón del feto ha comenzado a bombear sangre, y todo el mecanismo destinado a la nutrición del feto se halla en operación. Los productos de desecho se desplazan de la sangre fetal, a través de las membranas de la placenta, hacia la sangre materna; los nutrientes van en dirección opuesta. Muchas sustancias, tales como el oxígeno y el bióxido de carbono, se desplazan por simple difusión pasiva, mientras otras sustancias son acarreadas por mecanismos de transporte activo que operan en las membras de la placenta.

Al principio, como ya se explicó, las proyecciones trofoblásticas yacen simplemente en los espacios endometriales colmados de sangre, linfa, y cierta cantidad de desecho de los tejidos. Este patrón básico (Figura 14-21) se mantiene durante todo el embarazo, pero muchas alteraciones estructurales tienen el efecto neto de hacer más eficiente el sistema; por ejemplo, el estrato trofoblástico se adelgaza, reduciéndose así la distancia entre la sangre materna y la fetal. Debe destacarse que hay intercambio de materiales entre las dos corrientes sanguíneas sin mezclarse realmente la sangre de la madre con la del feto; la sangre materna entra a la placenta a través de la arteria uterina, se extiende a través del endometrio esponjoso, y sale luego por las venas uterinas; en forma similar, la sangre del feto nunca sale de los vasos de éste. El sistema es análogo, en diversos aspectos, al riñón artificial descrito en el Capítulo 11, y los espacios vasculares sirven de baño a través del cual pasan los vasos del feto como la tubería de la diálisis. Una diferencia importante consiste en que el transporte activo es un elemento importante de la función de la placenta. Más todavía, la placenta debe servirle al embrión no sólo de riñón sino también de tracto gastrointestinal y pulmones. Por último, como se explicará luego, la placenta (probablemente los trofoblastos) secreta varias hormonas de importancia decisiva para el mantenimiento del embarazo.

El feto, flotando en su cavidad completamente llena de líquido, y adherido a la placenta mediante el cordón umbilical (Figura 14-22), se desarrolla hasta convertirse en infante

[3] Terminado el segundo mes, el embrión se denomina feto.

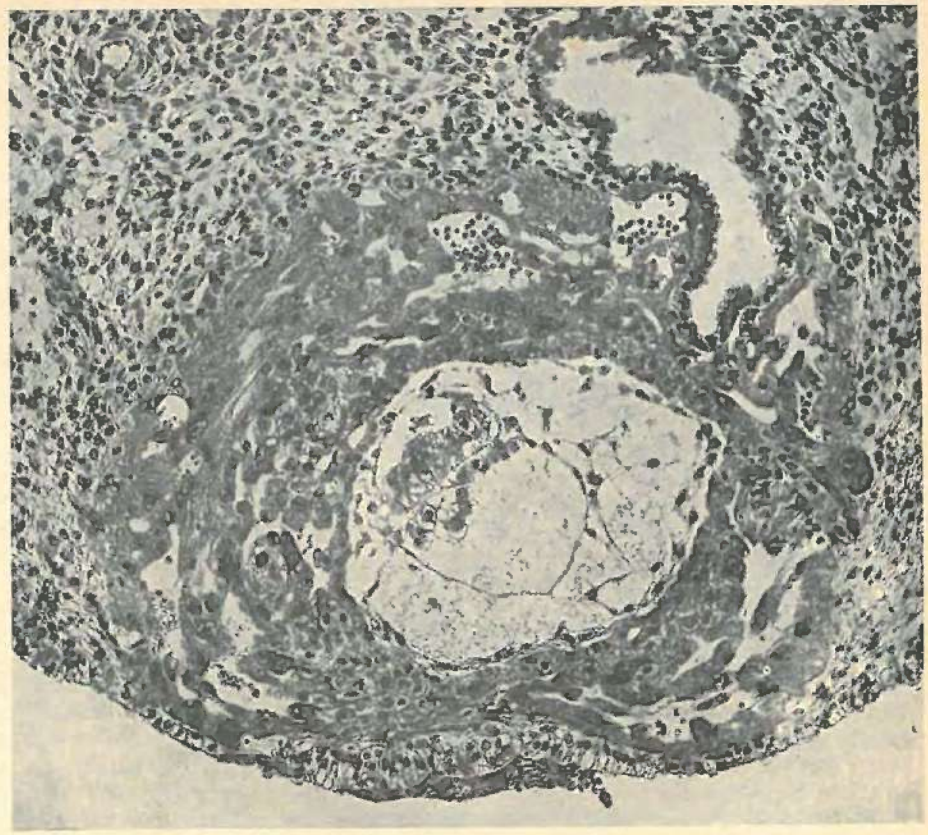


FIGURA 14-20
Embrión humano de 11 días completamente implantado en el tapizado uterino. [*De A.T. Hertig y J. Rock, Carnegie Contrib. Embryiol.*, **29**:127 (1941).]

viable, en el lapso de los 9 meses siguientes (es frecuente que sobrevivan los niños nacidos prematuramente, a menudo hasta de sólo 7 meses). (La descripción del desarrollo intrauterino sobrepasa los propósitos de este libro, pero se la puede encontrar en cualquier texto común de embriología humana.)

Es de gran importancia la sujeción del feto durante estos 9 meses a la influencia considerable de gran cantidad de factores (ruido, sustancias químicas, etc.) que afectan a la madre. Las drogas que toma la madre pueden llegar al feto a través de la placenta, e influir en su crecimiento y desarrollo. El desastre de la talidomida recordó amargamente hace pocos años esta realidad, como de nuevo nos la pone hoy de presente el número cada vez mayor de niños que, a consecuencia de la heroína utilizada por las madres durante la gestación, presentan los síntomas de retiro de dicha droga. Dos ejemplos más: el plomo y el DDT cruzan muy fácilmente la placenta; y acerca de los agentes que se encuentran en el ambiente, ignoramos los efectos potenciales.

Cambios hormonales producidos durante la gestación

A través de la gestación, las estructuras y funciones uterinas especializadas dependen de las altas concentraciones de estrógeno y progesterona en circulación (Figura 14-23). Durante los 3 primeros meses de gestación aproximadamente casi todas estas hormonas esteroides son suministradas por el activísimo cuerpo lúteo, formado después de la ovulación. Recuérdese que si no se ha producido el embarazo, dicha estructura de apariencia glandular se degenera dentro de las 2 semanas siguientes a la ovulación; por el contrario, el crecimiento continuado del cuerpo lúteo y la secreción ininterrumpida de esteroides se asocian con un feto en desarrollo. La persistencia del cuerpo lúteo es esencial, dado que se requiere la secreción continuada de estrógeno y progesterona para mantener el tapizado uterino e impedir la menstruación (la cual no se presenta durante la gestación). Ya se mencionó la carencia de conocimientos acerca de los factores que hacen degenerar el cuerpo lúteo durante un ciclo libre de embarazo; su persistencia durante éste se debe, al menos en parte, a una hormona procedente de la placenta, denominada *gonadotropina coriónica* (CG). Casi inmediatamente después de empezar su erosión endometrial, las células trofoblásticas comienzan a secretar CG hacia la sangre materna. Esta hormona proteica tiene propiedades muy similares a las de la HL aunque es químicamente diferente. No se sabe qué conduzca a su secreción, pero la CG estimula poderosamente la secreción de esteroides por parte del cuerpo lúteo.

Recuérdese que la secreción tónica tanto de la LH como de la FSH es objeto de fuerte inhibición por parte del estrógeno (es probable, asimismo, que la CG misma inhiba la liberación de LH y FSH); por lo tanto, las concentraciones sanguíneas de estas gonadotropinas hipofisiarias permanecen extremadamente bajas a través de la gestación; en el transcurso de ésta se eliminan por dicho medio el desarrollo folicular ulterior, la ovulación, y los ciclos menstruales. Por el contrario, la secreción de CG por parte de la placenta es inhibida en grado mucho menor por estos esteroides.

La actividad de la CG, de semejanza considerable con la de la LH, constituía anteriormente la base de la mayor parte de

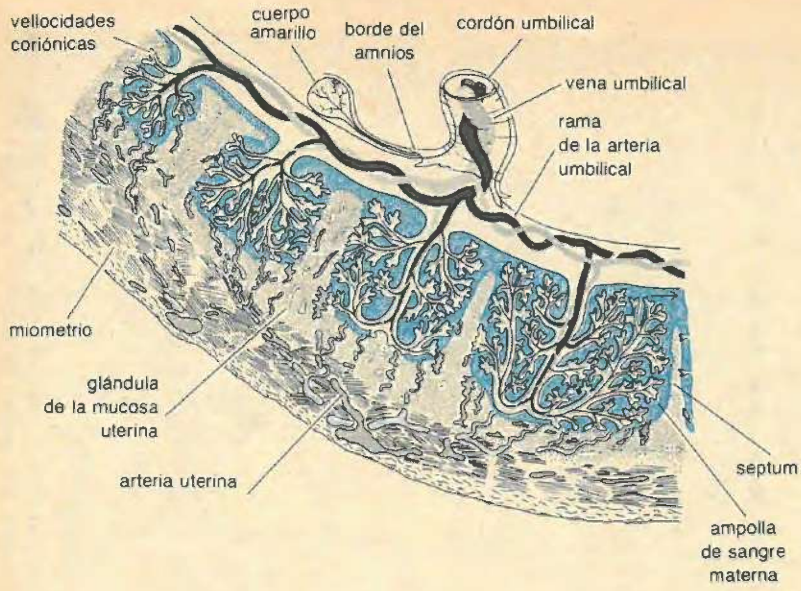


FIGURA 14-21
Diagrama esquemático: interrelaciones de los tejidos maternos y fetales en la formación de la placenta. Esta aparece progresivamente más desarrollada de izquierda a derecha. (*De B.M. Pattern, "Human Embryology", 3ª. ed.,* © 1968 *by McGraw-Hill Inc., New York.*)

los exámenes de gestación; la sangre o la orina (en la cual se excreta la CG) contienen ya, hacia el final del primer mes de gestación de una mujer, suficiente CG para producir reacciones detectables al inyectársela a animales de prueba, por ejemplo, (*1*) ovulación acompañada de la formación de cuerpos lúteos en el ovario de la hembra del ratón, (*2*) ovulación en la hembra del conejo, (*3*) liberación de esperma por parte del macho de la rana. Estas pruebas han resultado de ser de alta precisión (98 por ciento si la realización es apropiada) pero se las está reemplazando en la actualidad por una determinación química rápida y altamente sensible de la CG.

La secreción de la CG aumenta rápidamente hacia el inicio de la gestación, llegando a un pico entre los 60 y los 80 días, contados a partir de la terminación del último período menstrual; decae luego con igual rapidez de tal manera que hacia el final del tercer mes ha alcanzado un nivel bajo, pero definitivamente detectable, que permanece más o menos constante durante el embarazo. En asociación con tal decaimiento de secreción de la CG, empieza la placenta misma a secretar grandes cantidades de estrógeno y progesterona. Los aumentos muy acentuados de esteroides sanguíneos durante los últimos 6 meses de gestación se deben casi totalmente a la secreción de la placenta. El cuerpo lúteo permanece pero la contribución de la placenta minimiza su aporte; la extracción de los ovarios realizada durante los últimos 6 meses ciertamente no produce efecto alguno en la gestación, mientras llevada a cabo durante los primeros 3 meses causa la pérdida inmediata del feto (*aborto*).

Desde el punto de vista clínico de la secreción de esteroides por parte de la placenta es importante y útil el hecho de que ésta a diferencia de los demás órganos del cuerpo que producen esteroides, no es capaz de realizar por sí sola la secuencia total de las reacciones que conducen a los esteroides terminados. Tampoco lo son los órganos fetales productores de esteroides, pero los pasos que le faltan al uno se hallan presentes en el otro, y viceversa. Se complementan pues mutuamente la placenta y el feto mediante el transporte de intermediarios que operan entre ellos, con un suministro de compuestos básicos procedentes de la circulación materna y la afluencia de esteroides terminados. Es posible por lo tanto, comprobar el bienestar del feto midiendo en la sangre materna las concentraciones de esteroides que se originan principalmente en el feto; un ejemplo es el estrógeno estriol.

Por último, este órgano sorprendente no sólo produce esteroides y CG sino también otras cuantas hormonas. Así como la CG imita muy de cerca la actividad de la LH, es muy posible ciertamente que la placenta produzca un conjunto completo de análogos a las hormonas de la hipófisis anterior. La mejor documentada actualmente es una hormona de efectos muy similares a los que produce la hormona del crecimiento (como también la prolactina). Esta hormona puede desempeñar un papel importante en el mantenimiento de un equilibrio proteico positivo en la madre, movilización de grasas con fines energéticos, y estabilización de la glucosa plasmática a niveles relativamente altos para satisfacer las necesidades del feto.

Muchos de los numerosos cambios fisiológicos restantes, hormonales y no-hormonales, que ocurren en la madre durante la gestación, tales como el aumento de tasa metabólica y apetito, son consecuencias evidentes de las demandas metabólicas del feto en crecimiento. De gran importancia es el metabolismo de la sal y el agua a causa de su relación con la *toxemia de la gestación*. Durante un embarazo normal se aumentan considerablemente el agua y el sodio del cuerpo, elevándose en 1 litro aproximado el solo volumen extracelular. En la actualidad parece que el factor principal es la mayor secreción de renina, aldosterona, y ADH, pero no son claros los mecanismos responsables. Algunas mujeres retienen cantidades anormalmente grandes de líquido, su orina contiene proteína, y presentan hipertensión, la cual puede causar convulsiones en caso de alcanzar un nivel considerable. Estos son los síntomas de la enfermedad conocida como toxemia de la gestación. Dado que por lo común se la logra controlar mediante la restricción de la sal, en los Estados Unidos aparece primordialmente en los sectores socioeconómicos más bajos, a saber, los que carecen de cuidados médicos adecuados durante la gestación. A pesar de la asociación evidente con la retención de sal, han fracasado las tentativas de determinar los factores responsables de la enfermedad: por ejemplo, no parece probable que se deba a un papel de la aldosterona, ya que la toxemia de máximo nivel puede presentarse en mujeres adrenolectomizadas.

Parto
(Salida del niño)

La gestación humana normal dura unas 40 semanas, aunque muchos niños nacen 1 o 2 semanas antes o después. La

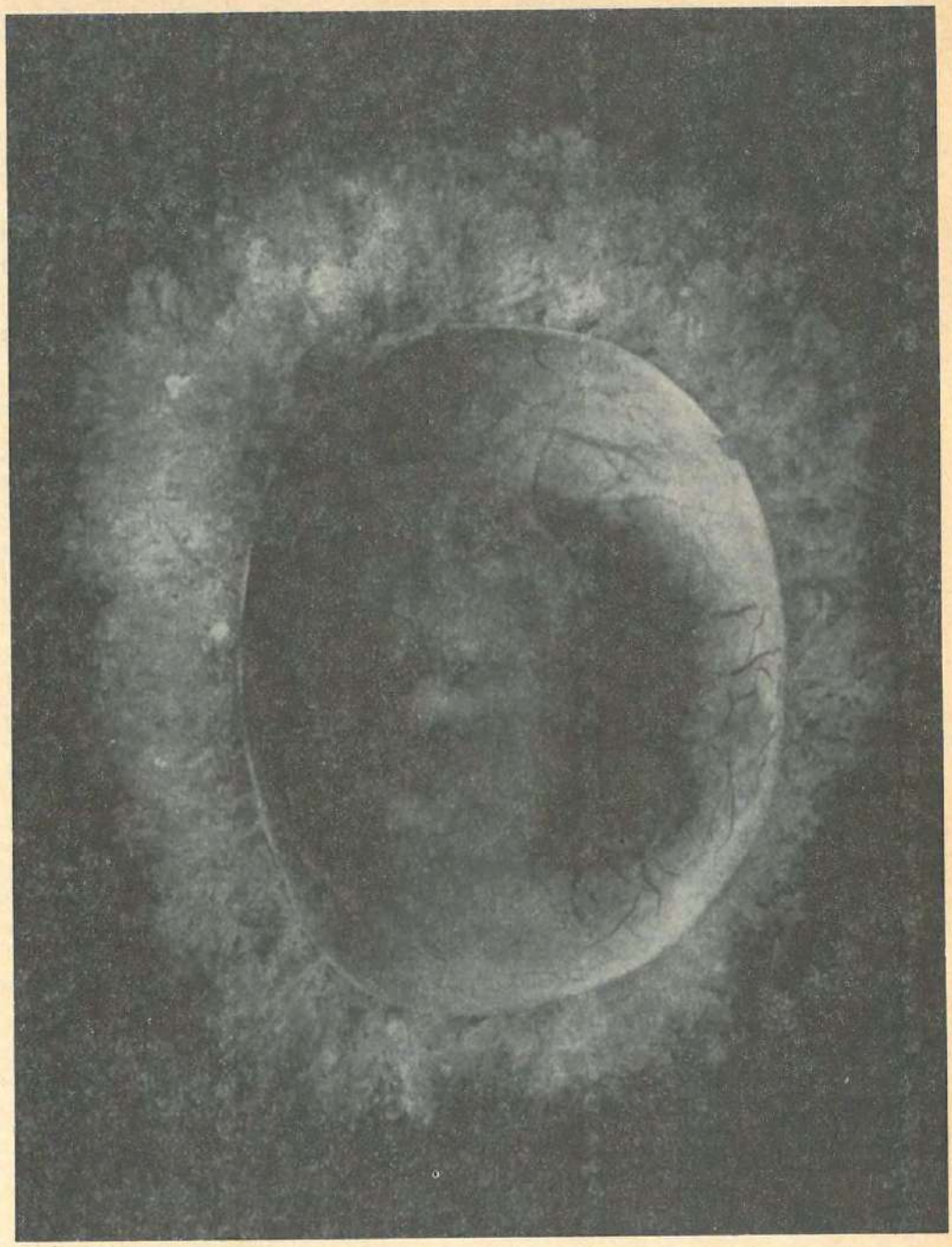


FIGURA 14-22
Embrión de siete semanas. (*Fotografía de Chester Reather de Carnegie embryo 8537/A, de M.B. Patten, "Human Embryology", 3ª. ed.,* © *1968 by McGraw-Hill Inc., New York.*)

salida del niño, y la consiguiente de la placenta, son producidas por fuertes contracciones rítmicas del útero. En realidad, pasadas unas 30 semanas empiezan a aparecer en el útero contracciones débiles y poco frecuentes cuya fuerza y frecuencia aumentan gradualmente. Durante el último mes, el total de los contenidos uterinos se desplaza hacia abajo de tal manera que el niño llega a hacer contacto con la salida del útero, o sea, con la *cervix*. En más del 90 por ciento de los nacimientos, la cabeza del niño viene hacia abajo y sirve de cuña para dilatar el canal cervical. Al comenzar el trance, las contracciones uterinas han alcanzado ya un nivel considerable de coordinación e intensidad (aunque por lo común son indoloras inicialmente) y se presentan entonces a intervalos aproximados de 10 a 15 minutos. Durante este período o antes, ordinariamente se rompe la membrana que rodea el feto, y el líquido intrauterino sale de la vagina. Cuando las contracciones que empiezan en la parte superior y descienden al útero, crecen en intensidad y frecuencia el canal cervi-

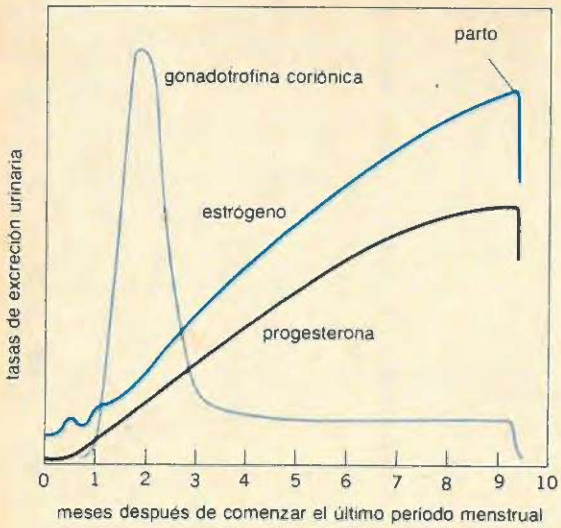


FIGURA 14-23
Excreción urinaria de estrógeno, progesterona, y gonadotrofina coriónica durante el embarazo. Las tasas de excreción urinaria son un índice de las concentraciones sanguíneas de estas hormonas.

cal es impelido a abrirse hasta un diámetro máximo aproximado de 10 cm. En este punto, las contracciones que sin desplazar el feto habían servido tan sólo para dilatar la cervix, lo desplazan ahora a través de la cervix y la vagina. En este momento, la madre, al intensificar la presión abdominal baja, puede ayudarles a las contracciones uterinas a sacar el niño. Los vasos umbilicales y la placenta se hallan todavía en funcionamiento, de tal manera que el niño no es aún independiente, pero pocos minutos después de la salida los vasos placentales tanto del niño como de la madre se contraen completamente, el total de la placenta se separa de la pared uterina subyacente, y una onda de contracciones uterinas saca asimismo la placenta (el alumbramiento). De ordinario, el proceso total se desarrolla en forma automática y no requiere intervención médica real alguna, pero en un porcentaje reducido de casos, la posición del niño o algún defecto materno pueden interferir la salida normal. La posición es importante por varias razones: (*1*) si el niño no está orientado cabeza abajo, otra parte de su cuerpo está en contacto con la cervix y es generalmente una cuña de efectividad mucho menor; (*2*) por razón de su gran diámetro en comparación con el resto del cuerpo, si la cabeza viene de última, puede encontrar obstáculo en el canal cervical, originándose allí problemas evidentes al intentar el niño respirar; y (*3*) si el cordón umbilical queda pisado entre el canal del nacimiento y el niño, pueden comprimirse mecánicamente los vasos umbilicales. A pesar de estas dificultades potenciales, la mayoría de los niños que no vienen orientados cabeza abajo nacen normalmente y con poca dificultad.

¿Qué mecanismos controlan los eventos del parto? Consideremos un conjunto de hechos bien establecidos:

1. El útero está compuesto de músculo liso capaz de contracciones autónomas, y dotado de ritmicidad inherente; ambos mecanismos reciben la ayuda del estiramiento muscular.
2. Las neuronas eferentes que van al útero son de poca importancia en el parto, puesto que la anestesia que se les aplica no interfiere en absoluto la salida.
3. La progesterona ejerce un poderoso efecto inhibitorio en la contractilidad uterina. Poco antes de la salida, la secreción de progesterona (y estrógeno) decae a veces, debido quizá a los cambios que la "edad" causa en la placenta.
4. La *oxitocina*, una de las hormonas que libera la hipófisis posterior, es un estimulante de máximo poder respecto del músculo uterino. La oxitocina es liberada en forma refleja en respuesta al estímulo aferente que, de los receptores del útero y, en especial, de la cervix, va al interior del hipotálamo.
5. El útero embarazado contiene varias prostaglandinas, una de las cuales es un fuerte estimulante del músculo liso uterino; se ha demostrado un aumento de liberación de esta sustancia durante el trance del parto.

Estos hechos pueden organizarse ahora en un patrón unificado, como se observa en la Figura 14-24. Las contribuciones precisas de cada uno de estos factores no están claras; más todavía, no podemos responder a la pregunta clave: ¿qué factor (si tal es el caso) inicia realmente el proceso? Una vez comenzado, las contracciones uterinas ejercen un efecto de retroalimentación positiva sobre sí mismas mediante la estimulación refleja de la oxitocina y la facilitación local de su contractilidad inherente; pero, ¿qué *inicia* las contracciones? La disminución de progesterona no puede ser esencial simplemente porque no se presenta en la mayoría de las mujeres. Ni es tampoco un requisito la distensión uterina o la presencia del feto, como lo atestigua el hecho notable de que el "trance" típico empieza por el tiempo esperado en los animales a los cuales se les ha extraído el feto con algunas semanas de anterioridad. Recientemente se ha tratado de descubrirle a la prostaglandina un papel de primer orden pero la evidencia está muy lejos de ser concluyente. Prescindiendo de sus contribuciones relativas al parto normal, tanto las prostaglandinas como la oxitocina son útiles desde el punto de vista clínico para la inducción artificial del trance.

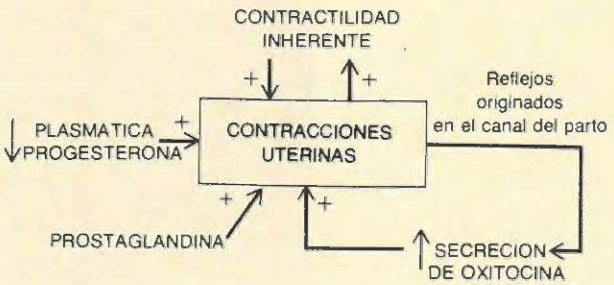


FIGURA 14-24
Factores que estimulan las contracciones uterinas durante el parto. Obsérvese la naturaleza retroalimentativa positiva de los diversos estímulos. No se sabe qué inicia el parto.

Lactancia

Tal vez ningún otro proceso demuestre tan claramente la complicada interrelación de los diversos mecanismos hormonales de control como la producción de la leche. El control endocrino ha sido establecido por numerosas investigaciones y observaciones, ninguna de las cuales es más sorprendente que la de 1910, realizada con unas mellizas siamesas; una de ellas quedó embarazada, y ambas lactaron después del parto.

Los *senos* están formados de ductos tapizados de epitelio, los cuales convergen a los *pezones*. Estos ductos se ramifican a través de todo el tejido del seno y terminan en estructuras de apariencia de saco, típicas de las glándulas exocrinas, denominadas *alvéolos*. Estos secretan la leche y parecen racimos de uvas con tallos que terminan en los ductos. Los alvéolos y los ductos inmediatamente adyacentes a ellos están rodeados de células contráctiles especializadas, denominadas *células mioepiteliales*. Antes de la pubertad, los senos son pequeños y tienen una estructura interna reducida.

Con la llegada de la pubertad, el estrógeno y la progesterona actúan armónicamente en los ductos y alvéolos para producir la arquitectura básica del seno adulto. Sin embargo, además de estos esteroides, el desarrollo normal de los senos requiere durante la pubertad *prolactina* y *hormona del crecimiento*, secretadas ambas por la hipófisis anterior.

Durante cada ciclo menstrual, la morfología de los senos fluctúa en asociación con las cambiantes concentraciones sanguíneas de estrógeno y progesterona, pero estos cambios son pequeños en comparación con el marcado ensanchamiento de los senos que ocurre durante la gestación a consecuencia de los efectos estimulantes causados por el estrógeno y la progesterona tanto en los ductos como en los alvéolos. Son también frecuentes, sin duda alguna, el desarrollo *in utero* de los senos fetales y la producción de la denominada leche de brujas; este desarrollo infantil es por supuesto transitorio, y desaparece rápidamente cuando, con el parto, el bebé se libera de la estimulación de las hormonas sexuales.

La hormona individual más importante en la promoción de la producción láctea es la prolactina, procedente de la hipófisis anterior. Sin embargo, a pesar del hecho de elevarse la prolactina y ensancharse notablemente los senos al avanzar la gestación, no hay secreción de leche. ¿Qué sucede al momento del parto que permita la aparición de la lactancia? Los experimentos realizados con otros mamíferos han demostrado que la extracción del feto durante la gestación realizada sin interferir la placenta no induce la lactancia; por el contrario, la extracción de la placenta, realizada en cualquier momento de la gestación avanzada, origina la aparición de la lactancia. La mayor parte de la evidencia indica que el efecto inhibitorio de la placenta se debe a su secreción de estrógeno y progesterona que, en gran concentración, parece inhibir la producción láctea mediante una acción directa en los senos. Así pues, el parto remueve las fuentes de los esteroides sexuales y asimismo la inhibición.

No se ha clasificado aún el estímulo del aumento de secreción de prolactina durante la gestación (la estimulación por parte del estrógeno es sólo un factor), pero se conoce bien el factor principal que mantiene la secreción durante la lactancia: es el estímulo reflejo que va al hipotálamo, partiendo de los receptores ubicados en los pezones, los cuales son estimulados por el amamantamiento (Figura 14-25). Al cesar éste, se interrumpe pronto la producción de leche que, de lo contrario, puede continuar durante años.

Existe un proceso reflejo final que es esencial para el amamantamiento. La leche es secretada al interior del lumen de los avéolos (Figura 14-26), pero dada la estructura de éstos el niño no puede succionarla sino después de desplazarse aquella hacia el interior de los ductos. Este proceso se denomina *descenso de la leche* y se realiza mediante la contracción de las células mioepiteliales que rodean los alvéolos; la contracción está directamente bajo el control de la oxitocina, la cual es liberada en forma refleja por el amamantamiento (Figura 14-27), exactamente como la prolactina.[1] Muchas mujeres experimentan contracciones uterinas durante la lactancia por razón de los efectos uterinos de la oxitocina. Los centros cerebrales superiores ejercen también un influjo importante en la liberación de la oxitocina: muchas madres lactantes dejan escapar la leche cuando llora el niño. Dado el papel central del sistema nervioso en los reflejos de la lactancia, no sorprende que los factores psicológicos puedan interferir la capacidad de una mujer para amamantar.

[1] Se desconocen las funciones de la prolactina y oxitocina en los machos.

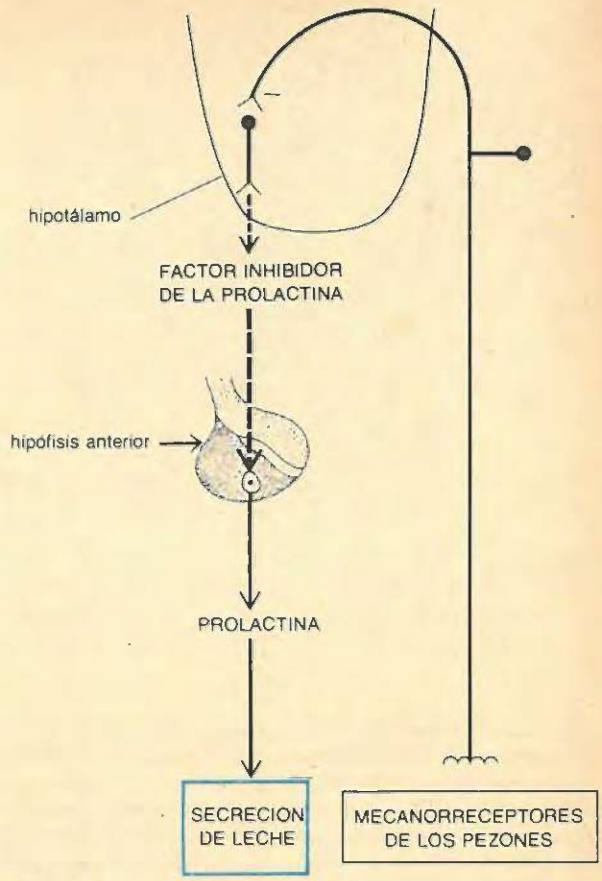


FIGURA 14-25
Reflejo de lactancia. La vía nerviosa está esquematizada; realmente participan muchas interneuronas.

El resultado final de todos estos procesos, la leche, contiene cuatro elementos principales: agua, proteína, grasa y el carbohidrato lactosa. Las células alveolares mamarias deben ser capaces de extraer la materia prima –aminoácidos, ácidos, grasos, glicerol, glucosa, etc.– de la sangre, y de elaborarla convirtiéndola en sustancias de peso molecular superior. Estos procesos sintéticos requieren la participación de la prolactina, insulina, hormona del crecimiento, cortisol, y probablemente de otras hormonas una coordinación admirable.

Otro reflejo neuroendocrino importante desencadenado por el amamantamiento es la inhibición de la liberación de FSH y LH por parte de la hipófisis, con el consiguiente bloqueo de la ovulación. En muchas mujeres esta inhibición es, en apariencia, relativamente corta y un 50 por ciento aproximado de ellas empieza a ovular a pesar de la lactancia continuada. Es común el embarazo en las mujeres que se consideran seguras por la idea errónea de que el amamantamiento no se asocia con la ovulación.

Control de la natalidad

Apenas últimamente viene considerándose necesario el control de la natalidad, no por motivos personales sino por razón de la supervivencia general de la humanidad. Si no cambian las tasas actuales de natalidad, la población mundial va a expandirse tan rápidamente que a consecuencia de la inanición y polución ambiental han de originarse finalmente muertes masivas. Se calcula en 8 millones la población mundial del año 6000 antes de Cristo. Al iniciarse la era cristina, constaba

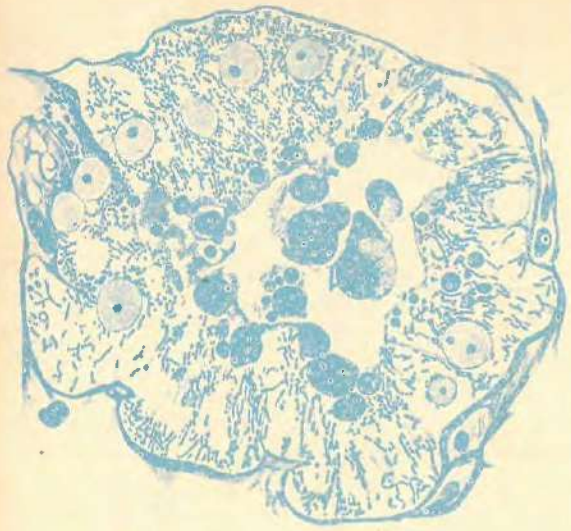


FIGURA 14-26
Alvéolo de una glándula mamaria de coneja lactante. Las células contienen diminutas gotas grasas que, junto con el citoplasma adyacente, son expulsadas al lumen (*Adaptado de Bloom y Fawcett*.)

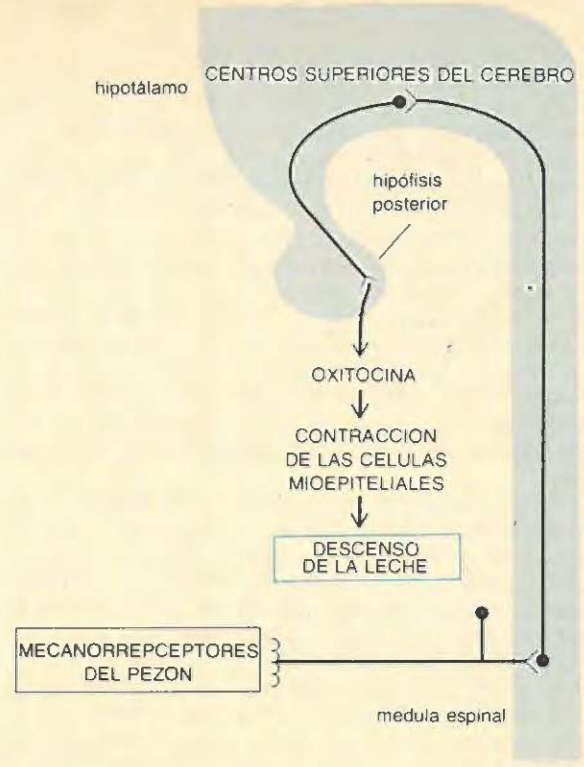


FIGURA 14-27
La secreción de oxitocina y el descenso de la leche están bajo el control del reflejo de lactancia.

de unos 250 millones, habiéndose doblado por lo tanto aproximadamente cinco veces en 6.000 años. Los 500 millones del año 1600, era todavía una cifra más o menos baja. La razón principal de este crecimiento de relativa lentitud era la tasa enorme de mortalidad; la mayoría de los niños morían durante sus primeros años, y el promedio de expectativa de vida era aún en el año 1800 aproximadamente de 40 años. La Figura 14-28 ilustra el crecimiento de la población desde 1650; ésta se dobla cada vez con mayor frecuencia, y la próxima duplicación, a partir de este momento, ocurrirá en menos de 50 años. La población mundial se aumentará de 3.200 a 6.400 millones sin que alcance a preverse límite alguno. No hay la más mínima posibilidad de que la ciencia pueda obligar a la tierra a acomodar tales cantidades por un tiempo largo. ¡Sólo con una tasa de mortalidad igual a la de natalidad cesaría pronto tal duplicación periódica y se estabilizaría la población! El único modo de evitar dicha catástrofe consiste en reducir la tasa de natalidad. No se trata ya de una decisión puramente personal sino de un problema universal.

La Tabla 14-2 resume los medios posibles de impedir la fertilidad. La presentamos aquí porque sirve para resumir una parte importante de la información presentada en este capítulo (en la tabla no aparecen hechos nuevos). Respecto de cada posibilidad enumerada existen muchos aspectos de prevención posible; por ejemplo, la implantación es extremadamente compleja y requiere una larga secuencia de eventos. Así frente a cada posibilidad, la investigación científica gira alrededor de la inquietud: ¿cuáles son los eventos fisiológicos normales que hacen posible el proceso, y de qué manera podemos nosotros intervenir para impedirlos?

Hasta hace poco tiempo, las técnicas del control de natalidad (*anticoncepción*) eran principalmente aquellas que le impiden al espermatozoide llegar al óvulo; diafragmas vaginales, jaleas exterminadoras de los espermatozoides, y condones masculinos. Cada uno de estos métodos tiene sus aspectos antiestéticos y, lo que es más importante, carecen con frecuencia de efectividad (Tabla 14-3). Otro método de amplia utilización es el denominado método del ritmo en el cual las parejas simplemente se abstienen del coito por el tiempo de la ovulación. Desafortunadamente es difícil determinar éste en forma precisa aun valiéndose de técnicas de laboratorio; por ejemplo, la elevación de la temperatura corporal asociada con la progesterona o el cambio producido en el moco cervical y epitelio vaginal, todos los cuales son indicadores de la ovulación, ocurren únicamente *después* de ésta. Dicho problema, en combinación con la gran variabilidad del tiempo de la ovulación en muchas mujeres, explica la razón de ser dicha técnica sólo parcialmente efectiva.

Desde 1950, se ha buscado de manera intensiva un método anticonceptivo simple y eficaz, siendo el primer fruto de tales estudios "la píldora" o *anticonceptivo oral*. Su elaboración se basó en el conocimiento de que las combinaciones de estrógeno y progesterona inhiben la liberación de la gonadotropina de la hipófisis, lo cual impide la ovulación. Los agentes más comúnmente utilizados, por lo menos al principio, eran las combinaciones de una sustancia semejante al estrógeno y otra similar a la progesterona (progestógenos). La píldora se toma durante 20 días de cada mes, interrumpiendo luego durante 5 días; el retiro de los esteroides produce la menstruación, y el resultado neto es un ciclo menstrual sin ovulación. El retiro mensual se requiere para evitar la hemorragia "precipitada" que ocurriría si los esteroides se administraran en forma continua. Otro tipo de régimen es el denominado método secuencial en que se administra solamente estrógeno durante 15 días, seguido de estrógeno y progestógeno durante 5 días, y suspender a continuación ambos esteroides. Como sucede con las píldoras de combinación, este régimen interfiere la secreción ordenada de las gonadotropinas e impide la ovulación; no se presenta intensificación alguna de la HL, debido, al menos en parte, a los niveles constantes de estrógeno esto es, ausencia de una elevación del nivel del estrógeno que sea capaz de ejercer retroalimentación positiva. Finalmente, otro tipo de píldora anticonceptiva es el solo

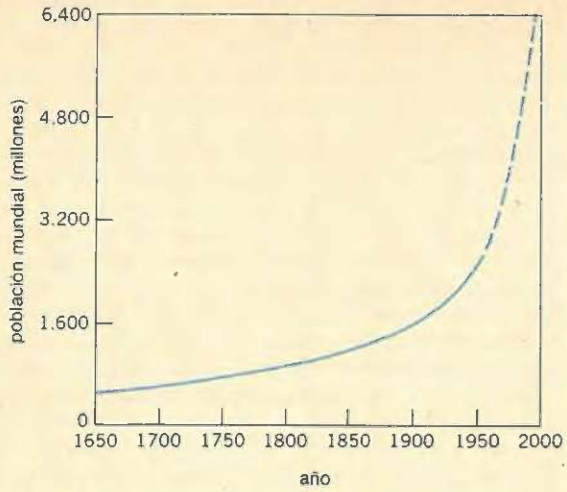


FIGURA 14-28
Crecimiento de la población mundial desde 1650.

TABLA 14-2

Posibles medios de prevenir la fertilidad masculina†

I Interferencia de la supervivencia del esperma
- *a* Prevención del proceso de maduración en el epidídimo
- *b* Prevención del funcionamiento de las glándulas accesorias
  - 1 Prevención de la acción del estrógeno en las glándulas accesorias
  - 2 Prevención de la formación de secreción de las glándulas accesorias
  - 3 Prevención de la secreción de las glándulas accesorias para evitar su entrada a la uretra
- *c* Creación de un medio hostil al esperma en el conducto deferente o en la uretra

II Interferencia de la actividad de los testículos a nivel de los mismos
- *a* Prevención de la acción del andrógeno en los túbulos seminíferos
- *b* Prevención de la acción de la FSH en los túbulos seminíferos
- *c* Prevención de la división del esperma

III Interferencia de la actividad hipofisiaria
- *a* Prevención de la secreción de FSH a nivel hipofisiario
- *b* Prevención de la acción del factor liberador de FSH en la hipófisis
- *c* Prevención de la secreción del factor liberador de la FSH
- *d* Prevención de la inhibición desconocida de los túbulos seminíferos de la secreción de FSH
- *e* Eliminación de los factores nerviosos centrales extrahipotalámicos requeridos para la actividad normal de la reproducción

Posibles medios de prevenir la fertilidad femenina ††

I Interferencia de la actividad de los ovarios a nivel de los mismos
- *a* Prevención de la iniciación del crecimiento folicular (ausencia de respuesta al aumento temprano de FSH)
- *b* Prevención de la respuesta a la intensificación ovulatoria de la LH
- *c* Prevención de la maduración folicular u ovular (por ejemplo, inhibición de la división meiótica)
- *d* Prevención de la formación del cuerpo lúteo
- *e* Prevención de la secreción ovárica de estrógeno
- *f* Prevención de la secreción ovárica de progesterona
- *g* Prevención del mantenimiento del cuerpo lúteo durante el embarazo temprano

II Interferencia de la actividad hipofisiaria
- *a* Prevención de la secreción de FSH, LH, o de ambas, a nivel hipofisiario
- *b* Prevención de la acción de los factores liberadores en la hipófisis
- *c* Prevención de la secreción de los factores liberadores
- *d* Alteración de la acción del estrógeno o de la progesterona en el centro tónico (demasiada o excesivamente poca)
- *e* Prevención de la acción del estrógeno en el centro cíclico
- *f* Eliminación de los factores nerviosos centrales extrahipotalámicos necesarios para la actividad hipotalámica reproductiva normal

III Interferencia de la acción del esperma
- *a* Prevención de la entrada del esperma a la vagina
- *b* Prevención de la entrada del esperma al útero
- *c* Prevención de la entrada del esperma a los oviductos
- *d* Creación de un medio hostil al esperma en la vagina, el útero o los oviductos
- *e* Prevención de la capacitación del esperma
- *f* Prevención de la entrada del esperma al óvulo por acción en aquél

IV Interferencia de la actividad del óvulo
- *a* Prevención de la salida de los óvulos del ovario
- *b* Prevención de la entrada de los óvulos a los oviductos
- *c* Creación de un medio hostil a los óvulos en los oviductos
- *d* Prevención de la penetración del esperma al óvulo por acción de éste

V Prevención de la supervivencia del óvulo fertilizado
- *a* Prevención de la mitosis en los óvulos fertilizados
- *b* Alteración de la migración a través de la trompa de Fallopio (muy rápida o muy lenta)
- *c* Prevención de la implantación del blastocisto en la pared uterina
- *d* Destrucción o expulsión del embrión después de la implantación en la pared uterina
- *e* Prevención de la secreción de GC por parte de la placenta
- *f* Prevención de la secreción de esteroides sexuales por parte de la placenta

† No se incluyen las intervenciones quirúrgicas que eliminan la fuente del esperma como la castración, o que impiden la salida del esperma, como la vasectomía.

†† No se incluye la extracción quirúrgica de ninguno de los elementos (por ejemplo, el útero, las trompas de Fallopio, los ovarios).

progestógeno, administrado ya en forma continua, ya en forma intermitente.

Según los estudios del mecanismo de acción de esta última minipíldora, como la han llamado, ésta no impide de ordinario la ovulación. Interfiere más bien otros pasos requeridos para la fertilidad. Recuérdese que la progesterona causa un engrosamiento del moco cervical; esto es lo que hacen las píldoras de progestógeno, y probablemente le impiden al esperma la entrada al útero. Más todavía, ya se ha clarificado que todos los anticonceptivos orales tienen efectos múltiples contra la fertilidad. En otros términos, el medio hormonal requerido para el embarazo normal es tal que estos esteroides exógenos interfieren muchos de los pasos que hay entre el coito y la implantación del blastocisto. Tomados en forma correcta, son efectivos casi en un 100 por ciento (siendo el porcentaje de la minipíldora un poco inferior). Se han registrado efectos laterales graves tales como coagulación intravascular, pero sólo en un número reducido de mujeres; sin embargo, sólo el tiempo puede demostrar si finalmente han de aparecer efectos indeseables a consecuencia de la alteración crónica del equilibrio hormonal normal.

Otro tipo de anticonceptivo de alta efectividad (aunque no del 100 por ciento), que ilustra la dependencia del embarazo respecto de las condiciones adecuadas, es el *dispositivo intrauterino* (Tabla 14-3). La colocación de uno de estos objetos pequeños en el útero impide el embarazo, interfiriendo aparentemente de alguna manera la preparación endometrial para la aceptación del blastocisto.

TABLA 14-3
Efectividad de los diferentes métodos anticonceptivos

Método	Embarazos de 100 mujeres por año
Ninguno	115
Ducha	31
Ritmo	24
Jalea sola	20
Retiro	18
Condón	14
Diafragma	12
Dispositivo intrauterino	5
Anticonceptivo oral	1
correctamente empleado	0

La investigación continúa en búsqueda de un método efectivo que reduzca aún más la posibilidad de efectos laterales indeseables, y que sea sin embargo fácil de utilizar. Casi cada uno de los métodos de la Tabla 14-2 merece que se le haga el seguimiento. Dos productos recientes constituyen medicinas postcoitales: las prostaglandinas y el dietilstilbestrol (DES), semejante al estrógeno. Ambos causan aumento de contracciones del tracto genital femenino, y pueden por lo tanto causar la expulsión del óvulo fecundado o hacer imposible la implantación. El entusiasmo por el DES ha decaído ante la posibilidad de que tenga propiedades cancerígenas.

La prevendión de la fertilidad es de gran importancia, pero la otra cara de la moneda es el problema de la carencia indeseada de fertilidad. Aproximadamente el 10 por ciento de las parejas casadas de los Estados Unidos carecen de fertilidad. La carencia de ésta tiene muchas causas –unas conocidas, otras desconodidas–; ciertamente la Tabla 14-2 proporciona igualmente una lista de causas posibles de falta de fertilidad. La investigación cuidadosa de las parejas nofértiles permite a menudo el diagnóstico y terapia del problema básico.

SECCION C
LA CRONOLOGIA DEL DESARROLLO SEXUAL

Determinación sexual

El sexo es determinado por la herencia genética del individuo, específicamente por dos cromosomas denominados *cromosomas sexuales*. Con técnicas apropiadas de cultivo de tejidos, todos los cromosomas de las células humanas pueden hacerse visibles; tales estudios han demostrado la presencia de 46 cromosomas, 22 pares de cromosomas somáticos y 1 par de cromosomas sexuales. El mayor de los cromosomas sexuales se denomina cromosoma X y el menor cromosoma Y. Los machos genéticos poseen un X y un Y, mientras las hembras tienen dos cromosomas X (Figura 14-29). La diferencia genética entre el macho y la hembra es pues simplemente la diferencia de un cromosoma. Debe ser clara la razón de la distribución sexual aproximadamente igual de la población (Figura 14-30): la hembra puede aportar solamente un cromosoma X, mientras el macho, durante la meiosis, produce esperma, la mitad del cual es X y la otra mitad Y. Cuando se juntan el espermatozoide y el óvulo, el 50 por ciento debe tener XX y el 50 por ciento XY.

Es interesante, sin embargo, el hecho de que las proporciones sexuales en el momento del nacimiento no son de 1:1. Hay tendencia por el contrario a una ligera preponderancia de los machos (en Inglaterra, la proporción de nacimientos de varones, frente a los de mujeres, es de 1,06). Más sorprendente aún es que la proporción en el momento de la concepción parece ser mucho más alta. Por diversos tipos de evidencia se ha calculado que puede haber un 30 por ciento más de concepciones de varones que de niñas. En esto hay varias implicaciones. Primero, debe haber una tasa de mortalidad *in utero* considerablemente mayor para los varones. Segundo, el espermatozoide "macho", esto es, el XY, debe tener alguna ventaja sobre el "femenino", en su viaje hacia el huevo y fecundación de éste. Algunos han opinado, por ejemplo, que dado el peso más liviano del cromosoma Y con relación al de X, el espermatozoide "macho" puede ser capaz de viajar más rápidamente. Existen muchas más teorías pero estamos muy lejos de poder dar una respuesta. Más aún, debe señalarse que las proporciones de concepción y nacimiento presentan variación considerable en las diferentes partes del mundo, y sin duda alguna, en las áreas rurales y urbanas del mismo país.

Los métodos de hacer visibles los cromosomas humanos son realmente difíciles. Sin embargo, de manera totalmente accidental, se descubrió un método fácil para distinguir entre los cromosomas sexuales; las células del tejido femenino (siendo muchas las facilidades que ofrecen las raeduras de la mucosa de la mejilla) contienen una masa nuclear fácil de detectar de la cual se cree que se deriva de una combinación cromosomática XX. Se la ha denominado *cromatina sexual*, y no se la encuentra ordinariamente en las células macho. El método ha resultado valedero cuando el sexo genético es dudoso. La utilización de éste y la visualización de tejidos de cultivo, mucho más exigente, han revelado un grupo de anormalidades sexuales genéticas, caracterizadas por combinaciones cromosomáticas grotescas tales como XXX, XXY, X, y muchas otras. Es oscura la forma en que surgen tales combinaciones, pero el resultado final es generalmente trágico, a saber, el fracaso del desarrollo sexual normal en los aspectos anatómico y funcional. Por ejemplo, los pacientes dotados de un solo cromosoma sexual, un X, no presentan desarrollo gonádico alguno; aparentemente se necesitan ambos cromosomas X para el crecimiento ovárico normal durante el desarrollo embriológico.

Diferenciación sexual

No sorprende que las personas de dotación genética anormal presenten un desarrollo sexual anormal, pero el estudio cuidadoso ha manifestado también la existencia de pacientes dotados de combinaciones cromosomáticas normales pero de apariencia y funcionamiento sexual anormales. Por ejemplo, un macho genético (XY) puede tener testículos y órganos genitales internos femeninos (vagina y útero); tales personas se denominan seudohermafroditas machos. Esta especie de enigma nos lleva al terreno de la diferenciación sexual, esto es, al proceso mediante el cual el feto desarrollo las características masculinas o femeninas bajo la dirección de su conformación genética. Los genes determinan *directamente* sólo si el individuo ha de tener testículos u ovarios; virtualmente todo el resto de la diferenciación sexual depende de esta gónada genéticamente determinada.

Diferenciación de las gónadas

Las gónadas masculinas y femeninas se derivan embriológicamente del mismo sitio del cuerpo. Hasta la sexta semana de vida no existe diferenciación alguna de este sitio. Durante la

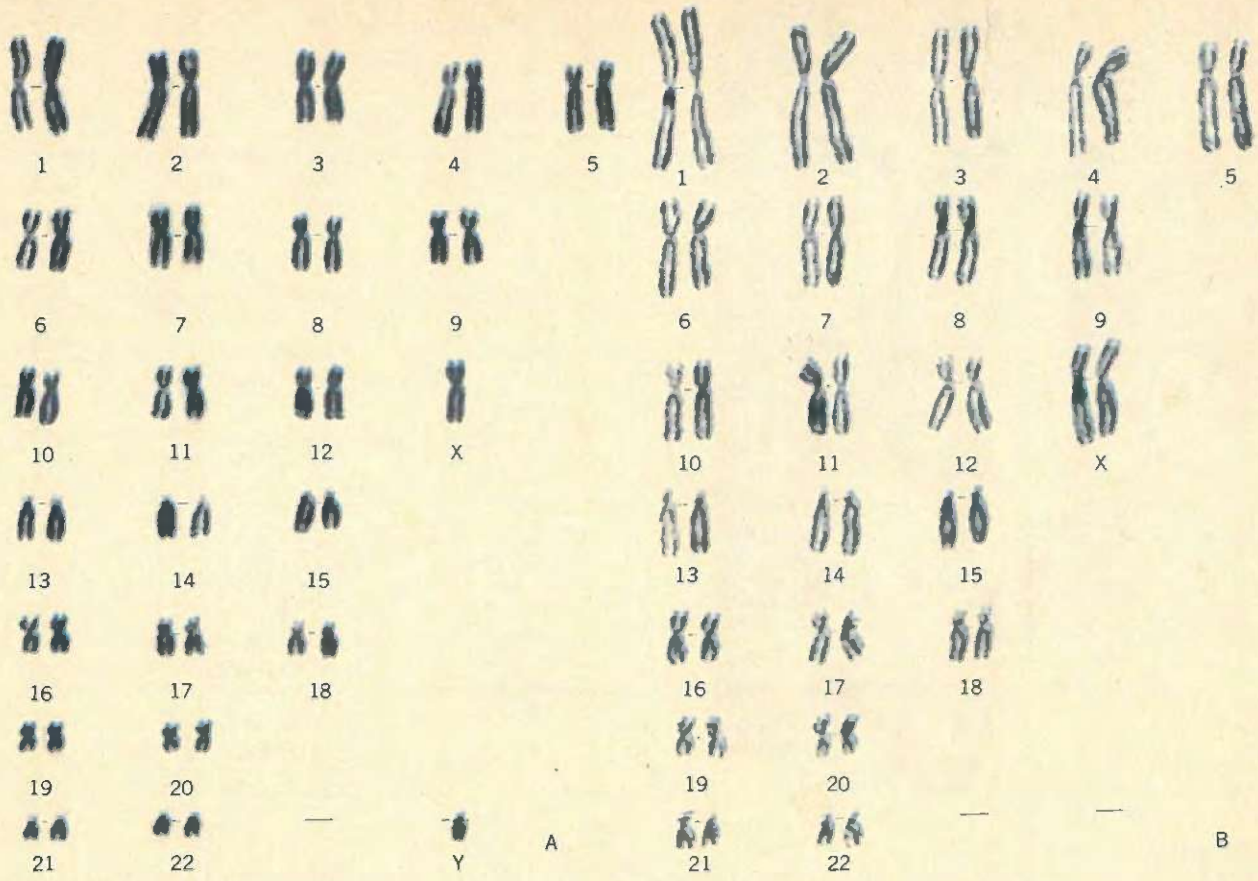


FIGURA 14-29
Cromosomas normales de las células masculina (A) y femenina (B). (*Cortesía de J. Lejeune, Chaire de Génétique Fondamentale, París.*)

séptima semana, los testículos empiezan a desarrollarse en el macho; en la hembra genética no ocurre esto, y empiezan a desarrollarse los ovarios algunas semanas más tarde. La gónada embriónica, testículo u ovario, regula luego el resto del desarrollo sexual del individuo.

Diferenciación de los órganos genitales internos y externos

El feto, en su más temprana edad, es sexualmente bipotencial en cuanto a sistema interno de ductos y órganos genitales externos se refiere. Durante la diferenciación, se desarrolla completamente el sistema masculino o femenino de ductos, quedan el contrario apenas como vestigio. En el campo externo se desarrolla en forma similar un pene o un clítoris, y el tejido que lo rodea se funde para llegar a constituir un escroto si se trata del macho, o permanece separado, en calidad de labios, si se trata de la hembra.

Poco tiempo después del desarrollo gonádico empiezan a diferenciarse los ductos y glándulas genitales, y más tarde aún los órganos genitales externos. En muchas especies es posible extraer o lesionar el área de la cual se derivan las gónadas, sin interrumpir el embarazo. En tal caso, sea cual fuere el sexo genético, el embrión carente de gónadas desarrolla órganos genitales internos *femeninos* (útero, vagina, etc.). Se concluye que normalmente la presencia de los testículos en funcionamiento represa el desarrollo del sistema femenino de ductos e induce el desarrollo de los órganos masculinos; por el contrario, no se requiere la presencia de una gónada femenina para el desarrollo de los órganos femeninos. Los testículos ejercen estos efectos mediante la secreción de una sustancia desconocida (probablemente distinta de la testosterona), la cual actúa en el tejido genital en desarrollo. Este concepto de los inductores se aplica virtualmente en todas las áreas del desarrollo embriológico. Un análisis similar vale para el desarrollo posterior de los órganos genita-

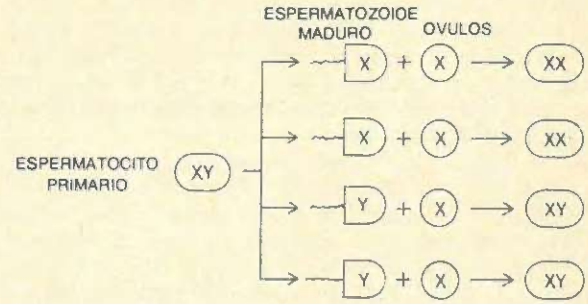


FIGURA 14-30
Bases de la determinación sexual genética.

FIGURA 14-31
Masculinización de los genitales externos de una hembra genética por medio de tratamiento con testosterona realizado antes del nacimiento. Fotografía tomada poco después del nacimiento. (*De R.W. Goy, Reproductive Behavior in Mammals, en C.W. Lloyd (ed.),"Human reproduction and sexual behavior". Lea and Febiger, Philadelphia*, 1964.)

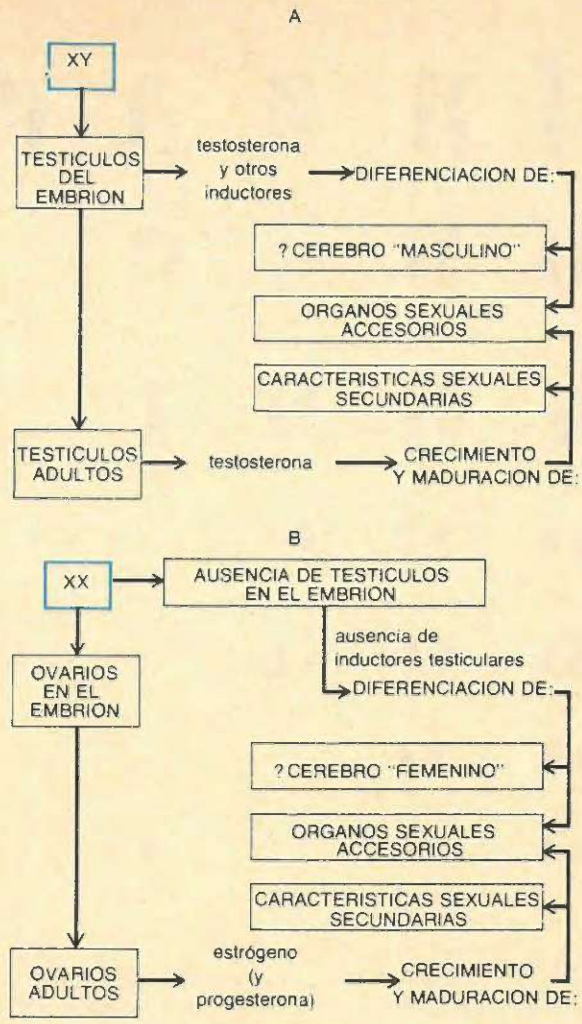


FIGURA 14-32
Resumen de la diferenciación de los órganos sexuales en (A) el macho y (B) la hembra.

les externos, a excepción de que el inductor parece ser aquí la testosterona secretada por las células intersticiales, en respuesta a la estimulación de la gonadotropina coriónica procedente de la placenta. Puede realizarse también la inversa de este tipo de experimento; la Figura 14-31 presenta un mono genéticamente femenino, a cuya madre se le administraron grandes dosis de testosterona durante el período crítico del desarrollo de los órganos genitales externos; tiene escroto y clítoris notablemente ensanchado. Volviendo al paciente XY del sistema femenino de ductos, anteriormente descrito, parece razonable sospechar una falla en su funcionamiento gonádico durante el período de diferenciación de ductos. Obsérvese que, según el tiempo de la falla gonádica, podrían desarrollarse los órganos genitales internos y externos de sexos opuestos.

Diferenciación sexual del sistema nervioso central

Como hemos visto, el hipotálamo masculino y femenino difieren en cuanto en la hembra hay una secreción cíclica del factor liberador de la LH, mientras en el macho hay una liberación más bien fija y continua. En los primates (en oposición a las ratas) parece que esto no refleja diferencia cualitativa alguna en la impronta hipotalámica entre el macho y la hembra; se debe más bien simplemente al hecho descrito anteriormente de que grandes cantidades de la hormona sexual femenina dominante, o sea de estrógeno, pueden estimular la liberación de LH mientras la testosterona puede sólo inhibirla. Se ha demostrado pues recientemente que la administración de estrógeno provoca en los monos machos castrados intensificaciones de la LH, imposibles de distinguir de las que presentan las hembras.

La situación puede ser completamente diferente respecto de la conducta sexual en cuanto las diferencias cualitativas pueden imprimirse durante el desarrollo; los monos genéticamente femeninos a los cuales se les administra testosterona durante su vida tardía *in utero* presentan, al llegar a la edad adulta, no sólo órganos genitales externos masculinizados sino también conducta sexual masculina acentuada. Con esto se relaciona la inquietud acerca de la necesidad de exposición a los andrógenos durante la existencia *in utero* para el desarrollo de otros patrones de conducta, distintos de los del sexo. Para otros primates la respuesta parece nuevamente ser un *sí* terminante; por ejemplo, una cría de mono femenina virilizada presenta, durante el crecimiento, un alto grado de conducta lúdica de tipo macho. La evidencia respecto de los seres humanos es muy escasa; el grupo mejor estudiado es quizá el de 10 mujeres que accidentalmente fueron virilizadas durante su desarrollo tardío *in utero* porque

a sus madres se les administraron hormonas sintéticas (para prevenir el aborto) de las cuales se ignoraba entonces que fueran androgénicas. Al momento de nacer, tenían órganos genitales externos masculinos (clítoris ensanchado y escroto vacío fundido) pero órganos genitales internos normales; esto se corrigió quirúrgicamente en edad muy temprana y se estudió cuidadosamente su conducta durante los años siguientes (entre 5 y 15), y se la comparó con la de un grupo de control, nivelado con ellas en cuanto fue posible. De las 10 niñas, 9 tenían conductas de niños: preferían juguetes en lugar de muñecas, actividades al aire libre (subir a los árboles, béisbol, fútbol), jugar con niños, vestir como ellos. Sus niveles altos de consumo de energía física y autoafirmación eran perfectamente análogos al juego rudo y desordenado de las monas masculinizadas antes de nacer. Estaban mucho más interesadas en sus futuras carreras y mucho menos en los niños y en el matrimonio. Sin embargo, aunque su interés por las invitaciones y por los amigos se manifestaba retardado, no había indicio alguno de lesbianismo.

Con base en este estudio y otros cuantos semejantes, la conclusión tentativa actual afirma que el factor más poderoso en la determinación de la identidad y conducta de género lo constituyen las influencias de la experiencia y de la vida social, pero tales influencias juegan con una gama de potenciales que obedecen en alguna forma a la exposición prenatal a la testosterona (en el caso del varón), o a la ausencia de dicha exposición (en el caso de la mujer).

En resumen (Figura 14-32), es evidente que las secreciones gonádicas masculinas desempeñan un papel crucial en la determinación de la diferenciación sexual normal *in utero* o inmediatamente después del nacimiento. Poco después del parto, cuando la gónada está privada de la acción estimulante de la gonadotropina coriónica, la secreción de testosterona se hace muy baja hasta la pubertad, época en que aumenta de nuevo para estimular los órganos a los cuales había ayudado anteriormente a diferenciarse. Es probable, por el contrario, que el estrógeno tome poca parte activa en el desarrollo *in utero*, y que la diferenciación femenina requiera tan sólo la ausencia de secreción testicular. El estrógeno es naturalmente el agente estimulador de los órganos sexuales femeninos durante la pubertad y la vida adulta. Por último los cromosomas X y Y parecen indicar únicamente si han de desarrollarse testículos u ovarios.

Pubertad

La pubertad es el período de ocurrencia generalmente ubicada entre los diez y catorce años de edad, durante el cual maduran los órganos de reproducción, y ésta se hace posible. En el varón, los túbulos seminíferos empiezan a producir esperma; los ductos genitales, las glándulas y el pene se ensanchan y se hacen funcionales; las características sexuales secundarias se desarrollan; y se inicia el impulso sexual. Todos estos fenómenos son efectos de la testosterona, y la pubertad es, en el macho, el resultado directo de la aparición de la secreción de testosterona por parte de los testículos (Figura 14-33). Aunque durante la vida fetal tardía hay secreción significativa de testosterona, en los primeros días posteriores al nacimiento desaparecen las células intersticiales, y la secreción de testosterona se reduce en gran manera hasta la pubertad.

La pregunta crítica es ésta: ¿qué estimula la secreción de testosterona en la pubertad? O a la inversa: ¿qué la inhibe antes de la pubertad? Los experimentos realizados con el testículo o con el trasplante de la hipófisis en otros mamíferos, y los estudios de inyecciones hormonales realizados en el hombre han señalado el hipotálamo como el sitio decisivo del

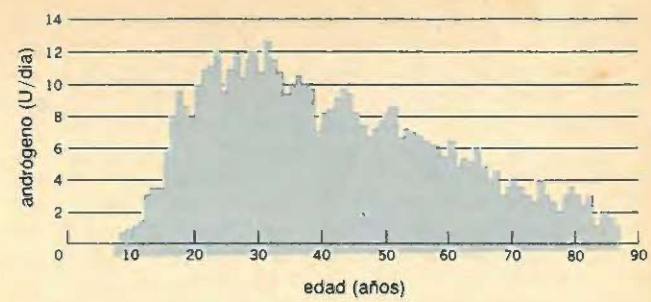


FIGURA 14-33
Excreción de andrógeno en la orina de niños y hombres normales; sirve de indicador de la concentración sanguínea de andrógeno (*Adaptado de Pedersen-Bjergaard y Tonnesen, Acta Med. Scand.*)

control. Antes de la pubertad, el hipotálamo no secreta cantidades significativas de factores liberadores que estimulen la secreción de FSH y LH (Figura 14-34); privados de estas hormonas gonadotrópicas, los testículos no llegan a producir esperma ni grandes cantidades de testosterona. La pubertad se inicia mediante una alteración desconocida de la función cerebral, la cual permite la secreción de los factores hipotalámicos de liberación para la LH y la FSH; no se conoce aún el mecanismo de este cambio. Es interesante el hecho de que los niños que tienen tumores cerebrales u otras lesiones en el hipotálamo o en la glándula pineal pueden tener una pubertad precoz, esto es, maduración sexual a una edad demasiado temprana, a veces a los 5 años de vida, pero persiste la controversia acerca de estos "experimentos de la naturaleza". En la actualidad se investiga especialmente el posible papel de la misteriosa glándula pineal en el control de la reproducción.

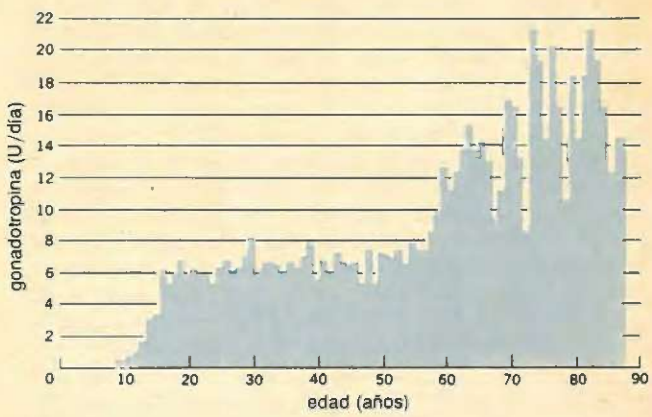


FIGURA 14-34
Excreción de gonadotropinas de la hipófisis anterior (FSH y LH) en la orina de niños y hombres normales; indica la concentración sanguínea de gonadotropinas. (*Adaptado de Pedersen-Bjergaard y Tonnesen, Acta Med. Scand.*)

El cuadro de la mujer es del todo análogo al del hombre. Durante la niñez, el estrógeno se secreta a niveles muy bajos (Figura 14-17). Según esto, los órganos sexuales accesorios femeninos permanecen pequeños y carentes de funcionamiento; hay características sexuales secundarias mínimas y no ocurre la maduración de óvulos. Lo mismo que en el caso del varón, es probable que el letargo prepuberal se deba principalmente a la secreción deficiente de los factores hipota-

lámicos de liberación que controlan la secreción de FSH y LH, y la aparición de la pubertad es ocasionada por una alteración producida en la función cerebral que eleva la secreción de estos factores de liberación. Durante la pubertad, la producción de cantidades mayores de factores de liberación eleva la secreción de gonadotropinas y estrógeno de la hipófisis. El aumento de estrógeno induce los cambios sorprendentes asociados con la pubertad y, mediante su efecto estimulante en el centro cíclico hipotalámico, permite la iniciación de los ciclos menstruales. La pubertad precoz ocurre también en las mujeres; la madre más joven que se haya registrado dio a luz un niño alentado, de tiempo completo, mediante operación cesárea, a la edad de 5 años, 8 meses. Sorprende el hecho de que la luz, que causa un efecto poderoso en la vida sexual de otros animales, ejerce también algún efecto en los seres humanos. Las niñas ciegas llegan a la pubertad con anterioridad considerable a las niñas normales, y las azafatas de líneas aéreas cuyos patrones normales de día-noche se rompen por razón de los prolongados vuelos de jet, tienen también frecuentes irregularidades menstruales.

Debe reconocerse que los eventos de maduración de la pubertad proceden generalmente en una secuencia ordenada, pero las edades en que ocurren pueden variar de un individuo a otro. En los niños, el primer indicio de la pubertad es la aceleración del crecimiento de los testículos y del escroto; poco después aparece el vello púbico, y más tarde aún el vello axilar y la barba facial. La aceleración del crecimiento del pene empieza a la edad promedio de 13 (sobre un rango de 11 a 14,5 años), y ha llegado a su plenitud hacia los 15 (13,5 a 17). Pero obsérvese que, por razón del traslapo de los rangos, algunos muchachos pueden estar ya completamente maduros mientras otros, a la misma edad (por ejemplo a los 13,5), pueden hallarse aún en la neta etapa prepuberal. Esto puede conducir evidentemente a graves problemas sociales y psicológicos. En las niñas, la aparición del brote de los senos es por lo común el primer evento (edad promedio = 11) aunque ocasionalmente el vello púbico puede aparecer antes. La menarquia o primer ciclo menstrual, es un evento posterior (promedio = 13) que ocurre casi invariablemente después que ha pasado el pico de la aceleración total del crecimiento corporal. Los ciclos menstruales tempranos no van de ordinario acompañados de ovulación de modo que la imposibilidad de concebir se extiende de 12 a 18 meses después de la menarquia. Uno de los hechos más sorprendentes en relación con ésta, es el de haberse disminuido durante los últimos 150 años, en todos los países industrializados, la edad en que ella ocurre. En Noruega, por ejemplo, la edad promedio era en 1830 casi de 17,5 años, mientras hoy es apenas de 13. En este fenómeno puede haber jugado un papel causal importante el mejoramiento de la nutrición, pero es probable que hayan contribuido otros factores hasta hoy desconocidos. Es de imaginarse nuevamente aquí el impacto social y psicológico de un cambio semejante en los jóvenes.

Menopausia

La función ovárica declina gradualmente de un pico alcanzado por lo común antes de la edad de los treinta, pero los problemas importantes, si es que se presentan, no aparecen de ordinario antes de los cuarenta. Las Figuras 14-35 y 14-36 demuestran que la causa de la declinación es la capacidad decreciente de los ovarios maduros para responder a las gonadotropinas de la hipófisis. La secreción de estrógeno decae a pesar del hecho de que las gonadotropinas parcialmente liberadas por la inhibición de retroalimentación negativa por parte del estrógeno, son secretadas en cantidades mayores. La ovulación y los períodos menstruales se hacen irregulares y finalmente cesan por completo. Más allá de

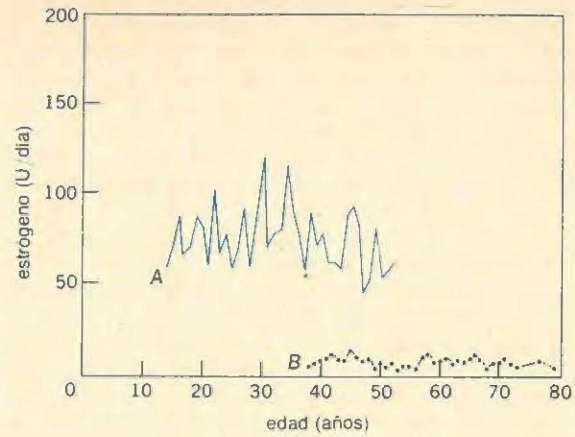


FIGURA 14-35
Excreción de estrógeno en la orina de mujeres desde la pubertad hasta la senectud; indica la concentración sanguínea de estrógeno: A antes de la menopausia, y B después de la menopausia (*Adaptado de Pedersen-Bjergaard y Tonnesen.*)

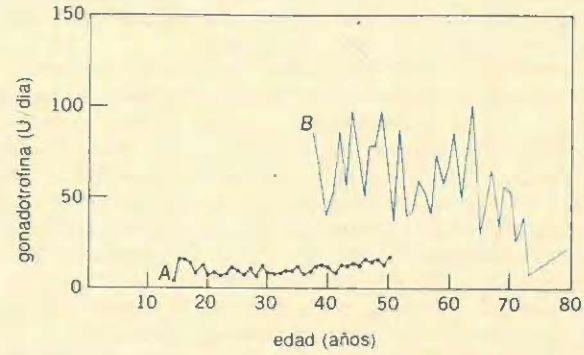


FIGURA 14-36
Excreción de gonadotropina en la orina de mujeres no-embarazadas; indica la concentración sanguínea de gonadotropina: A antes de la menopausia y B después de la menopausia (*Adaptado de Pedersen-Bjergaard y Tonnesen.*)

estos eventos, continúa de ordinario alguna secreción de estrógeno, la cual disminuye poco a poco hasta ser éste inadecuado para mantener los tejidos que de él dependen: los senos y los órganos genitales se atrofian gradualmente; la disminución de anabolismo proteico causa el adelgazamiento de la piel y de los huesos; sin embargo, el impulso sexual frecuentemente no disminuye, y aún puede incrementarse. No son poco comunes las perturbaciones emocionales graves durante la menopausia, y se las atribuye por lo común, no a un efecto directo de la deficiencia de estrógeno sino a la naturaleza de desarreglo de todo el período–la conciencia de haberse terminado la capacidad reproductiva, los fogonazos, etc. Estos, tan típicos de la menopausia, se originan en la dilatación de las arteriolas, lo cual causa una sensación de tibieza y sudoración acentuada. Se desconoce la razón por la cual la deficiencia de estrógeno causa este efecto. Muchos de los síntomas de la menopausia pueden reducirse mediante la administración de cantidades pequeñas de estrógeno.

Otro aspecto importante de la menopausia es la relación entre el estrógeno y el colesterol plasmático. Aquél rebaja significativamente éste, y tal efecto u otro relacionado que se

opere sobre el metabolismo lípido puede explicar la razón de que las mujeres sufran mucho menos comúnmente de arteriosclerosis que los hombres, salvo después de aparecer la menopausia, cuando la incidencia se hace semejante en ambos sexos.

Los cambios producidos por la edad en el hombre son muchos menos drásticos. Iniciadas en la pubertad, las secreciones de testosterona y gonadotropinas de la hipófisis continúan a través de la vida adulta (Figuras 14-33 y 14-34). Una disminución estable en la secreción de testosterona durante las décadas posteriores refleja, en apariencia, un deterioro lento de la función testicular. Esta elevación, de imagen fiel, producida en la secreción de gonadotropinas, se debe a la disminución de inhibición de retroalimentación negativa procedente de la disminución de concentración de la testosterona plasmática. A pesar de la disminución significativa, la secreción de testosterona permanece suficientemente alta en la mayoría de los hombres como para mantener el vigor sexual a través de la vida, y se sabe de casos de fertilidad de hombres de más de ochenta años. No hay pues, en general, una cesación completa de la función reproductiva, análoga a la menopausia.

SECCION A HEMOSTASIS: LA PREVENCION DE PERDIDA SANGUINEA

Eventos hemostáticos anteriores a la formación del coágulo
Contracción del vaso lesionado/Restañamiento de las superficies endoteliales/Formación de un tapón de plaqueta/Facilitación humoral de la vasoconstricción.

Coagulación sanguínea: formación del coágulo
Retracción del coágulo
El sistema anticoagulante
Coagulación excesiva: trombosis intravascular

SECCION B INMUNOLOGIA: LAS DEFENSAS DEL CUERPO CONTRA LOS MATERIALES EXTRAÑOS

Células efectoras del sistema inmunológico
Mecanismos no-específicos de defensa

"Barreras" externas anatómica y química /Respuesta inflamatoria no-específica/*Vasodilatación y aumento de permeabilidad a la proteína Exudación de neutrófilos/Fagocitosis/ Reparación tisular/Manifestaciones sistémicas de la inflamación* /Interferón.

Respuestas inmunológicas específicas
Antígenos y anticuerpos /Funciones de los anticuerpos /*Activación del sistema de complemento/Neutralización directa de las toxinas bacterianas y de los virus* /Producción de anticuerpos/Inmunidad activa y pasiva/Inmunidad de mediación celular.

Factores que alteran la resistencia del cuerpo a la infección

Vigilancia inmunológica: defensa contra el cáncer
Rechazo de los transplantes de tejidos
Reacciones a la transfusión y tipos sanguíneos

Alergia y lesión tisular
Alergia atópica/Enfermedad autoinmune

SECCION C RESISTENCIA A LA TENSION

Funciones del cortisol en la tensión
Efectos farmacológicos del cortisol y enfermedad

Funciones del sistema nervioso simpático en la tensión
Otras hormonas liberadas durante la tensión

15

Mecanismos de defensa del cuerpo

SECCION A
HEMOSTASIS: LA PREVENCION DE PERDIDA SANGUINEA

Todos los animales dotados de sistema vascular deben ser capaces de reducir a un mínimo la pérdida sanguínea consiguiente a la lesión vascular. En el hombre, la coagulación sanguínea es tan sólo uno de los varios mecanismos importantes de la hemostasis. El mecanismo hemostático predominante varía con el tipo y número de vasos lesionados, y según la localización del daño.

Los prerrequisitos básicos para la hemorragia son (1) pérdida de la continuidad vascular, o incremento notable de permeabilidad tal que las células puedan rezumarse; (2) presión vascular interna que supere la externa, dado que la hemorragia sucede por flujo masivo. Según esto, la hemorragia se suspende con la eliminación de uno de tales requisitos: anulando la diferencia de presión que favorece la pérdida sanguínea, o bloqueando la parte vascular lesionada. Todos los procesos hemostáticos realizan una de tales operaciones. Vamos a exponer la secuencia probable de los eventos que ocurren en la lesión de los vasos pequeños –arteriolas, capilares, vénulas– porque constituyen la fuente más común de hemorragia en la vida ordinaria, y asimismo porque los mecanismos hemostáticos son de máxima eficiencia en la curación de tales lesiones. Por el contrario, la hemorragia de una arteria lesionada de tamaño grande o mediano no es, por lo

común, susceptible de control por parte del cuerpo, y requiere ayudas básicas tales como la aplicación de presión y ligaduras. La hemorragia de una vena es menos peligrosa por razón de la baja presión hidrostática venosa; la disminución de presión hidrostática inducida por la simple elevación de la parte que sangra puede ciertamente detener la hemorragia. Además, si la hemorragia venosa va a los tejidos, la acumulación de la sangre (*hematoma*) puede aumentar la presión intersticial en medida suficiente como para eliminar el gradiente de presión requerido para la continuación de la pérdida sanguínea.

Los eventos hemostáticos de los vasos pequeños (Tabla 15-1) no se presentan en ordenación secuencial neta, y antes bien se traslapan en el tiempo y se interrelacionan íntimamente en el aspecto funcional. Las *plaquetas* desempeñan un papel decisivo en los cuatro últimos elementos hemostáticos de nuestra sinopsis. En el hombre, las plaquetas circulantes (Figura 15-1) son corpúsculos incoloros mucho más pequeños que los eritrocitos, y contienen numerosos gránulos. Es difícil saber el número de plaquetas individuales que se encuentran en la sangre, dado que tan pronto como se extrae alguna cantidad de ésta para estudiarla, aquéllas forman agregados que quedan adheridos a las superficies; sin embargo, una cifra aceptada generalmente es la de aproximadamente 250 millones por mililitro de sangre (compárese este dato con otros valores celulares sanguíneos que aparecen en la Tabla 15-2). Las plaquetas no son células completas puesto que les faltan los núcleos. Se originan en ciertas células de gran tamaño (*megacariocitos*) que se encuentran en la médula ósea y son aparentemente partes de su citoplasma, los cuales al desprenderse, entran en la circulación. No se conocen los factores que controlan la tasa de formación de las plaquetas.

TABLA 15-1

Sinopsis de los eventos hemostáticos de los vasos sanguíneos pequeños

1. Contracción del músculo liso de la pared del vaso lesionado
2. Adhesión del endotelio lesionado
3. Acumulación de plaquetas para formar un tapón
4. Facilitación de la vasoconstricción inicial
5. Coagulación sanguínea, o sea, formación de un coágulo de fibrina
6. Retracción del coágulo

Eventos hemostáticos anteriores a la formación del coágulo

Contracción del vaso lesionado

Cuando se rompe o lesiona un vaso sanguíneo, su respuesta inmediata es la de la constricción. Tal espasmo es de larga

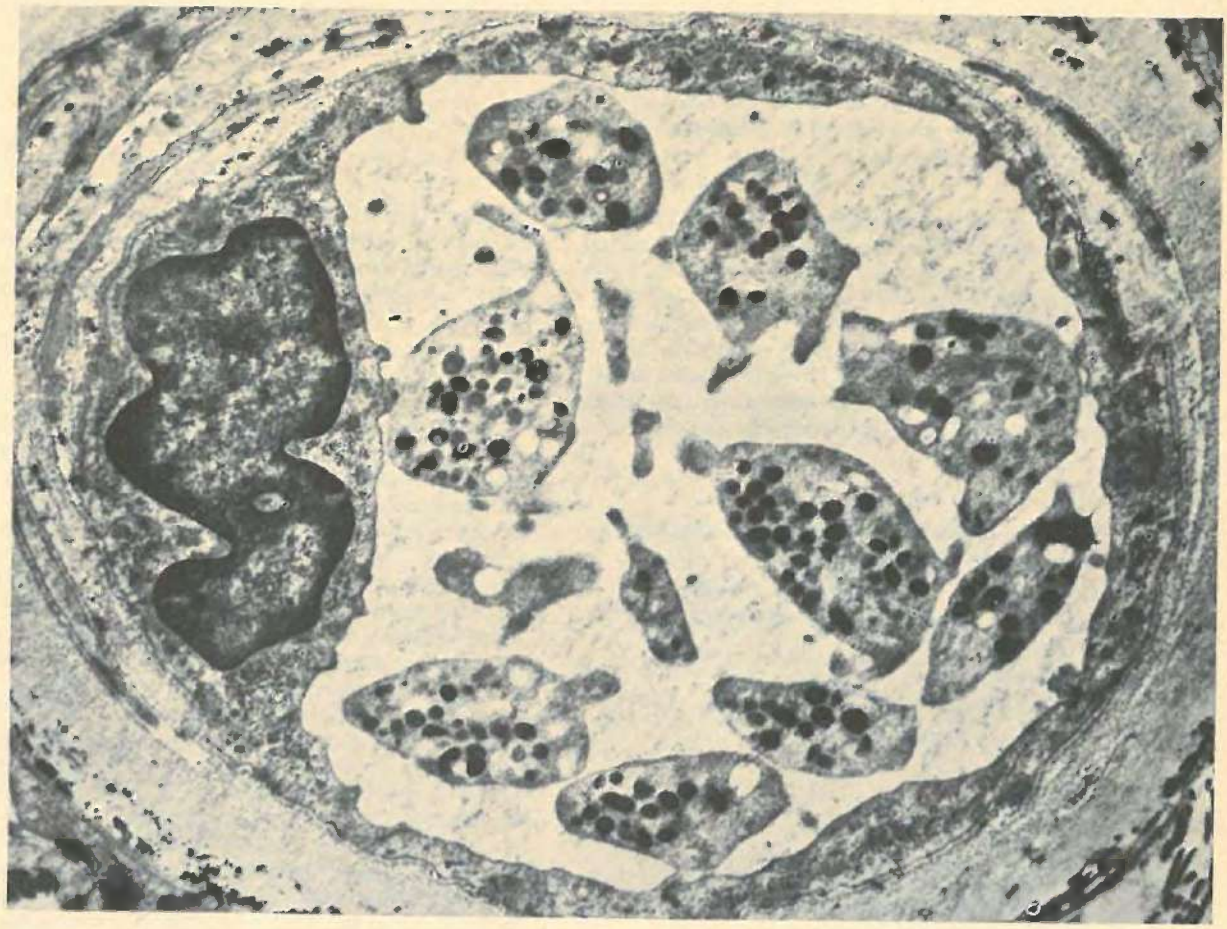


FIGURA 15-1
Micrografía electrónica de un capilar que contiene en su lumen varias plaquetas sanguíneas. Obsérvense los numerosos gránulos y la ausencia de núcleos. (*De W. Bloom y D. W. Fawcett, "A Textbook of Histology", 9a. ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1968.*)

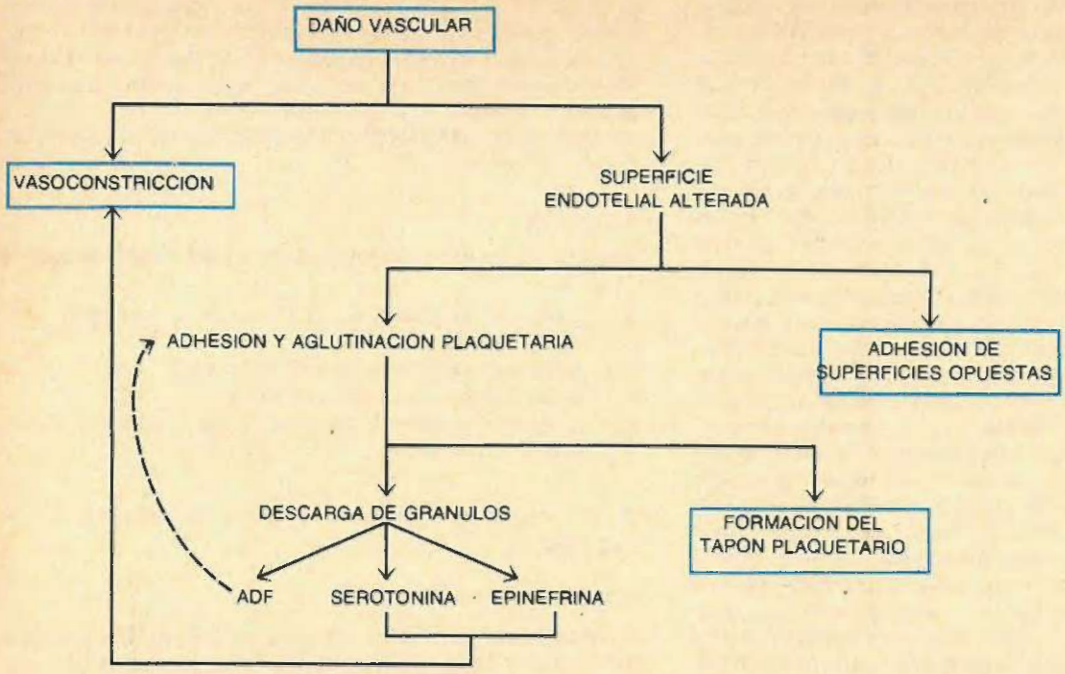


FIGURA 15-2
Resumen de los mecanismos hemostáticos que no dependen de la coagulación sanguínea. La línea segmentada indica el efecto de retroalimentación positiva de la ADF sobre la adhesión y aglutinación plaquetaria.

duración especialmente en las venas y arterias mayores, y puede ser de intensidad suficiente para cerrar en forma total el extremo perforado. Su valor de adaptación es obvio, pero ¿cuál es el mecanismo? Sabemos que tal espasmo inicial es independiente de las plaquetas o del proceso de coagulación, en general, y no se ha considerado que las sustancias humorales locales se hallen implicadas. Lo más probable parece ser que la ruptura de la pared vascular estimule directamente en alguna forma el músculo liso o los nervios que llegan a ella.

TABLA 15-2
Cantidad y distribución de los eritrocitos y células blancas en la sangre humana normal

Total de eritrocitos = 5.000.000.000 de células por mililitro de sangre
Total de células blancas = 7.000.000 de células por mililitro de sangre
Porcentaje de células blancas totales:
- Granulocitos polimorfonucleares:
  - Neutrófilos 50-70
  - Eosinófilos 1-4
  - Basófilos 0,1
- Células mononucleares:
  - Monocitos 2-8
  - Linfocitos 20-40

Restañamiento de las superficies endoteliales

Tal evento ocurre como resultado directo del espasmo inicial que presiona las paredes endoteliales opuestas del vaso hasta juntarlas. Dicho contacto induce una adhesividad capaz de mantenerlas unidas frente a presiones altas aún después de comenzar a desaparecer la vasoconstricción activa. La lesión misma altera también las propiedades de la superficie del vaso y facilita la adhesividad de las membranas averiadas. Es probable que todo este proceso sea de gran importancia únicamente en los vasos mínimos de la microcirculación. Ocurre asimismo en forma independiente respecto de las plaquetas.

Formación de un tapón de plaqueta

El compromiso de las plaquetas en los eventos hemostáticos requiere su adhesión a una superficie. Aunque las plaquetas tienen cierta propensión a adherir a muchas superficies extrañas o ásperas, no se unen a las células endoteliales normales que tapizan los vasos sanguíneos. Sin embargo, la lesión de un vaso rompe el endotelio y expone el tejido conjuntivo subyacente con sus moléculas de colágeno[1]. Las plaquetas adhieren fuertemente al colágeno, y tal adhesión desencadena de alguna manera la liberación de poderosos agentes químicos por parte de los gránulos de las plaquetas, incluyendo la *adenosina difosfato* (ADF). La ADF hace luego que la superficie de las plaquetas adheridas adquiera gran adhesividad, de tal manera que a las plaquetas anteriores se sumen otras nuevas y se construya así rápidamente por medio de este proceso autoperpetuado (de retroalimentación positiva) un agregado o tapón de plaquetas. Dicho tapón, en general, puede ocluir vasos pequeños hasta el punto de disminuir o aun detener la hemorragia procedente de ellos, pero en sí mismo es relativamente inestable y no puede soportar por largo tiempo las presiones altas de los vasos mayores. Sin

[1]Las moléculas de colágeno son proteínas fibrosas que constituyen un elemento importante de la matriz intersticial.

A

B

C

FIGURA 15-3
Micrografías electrónicas de formación de fibrina a partir del fibrinógeno. A Una gota de solución de fibrina deja ver el carácter especial no-fibrilar del fibrinógeno. B Treinta segundos después de la adición de trombina, los filamentos se están combinando para formar fibras más gruesas. C Las fibrillas empiezan a asociarse para formar una malla. [*De K. R. Porter y C. van Zandt Hawn, J. Exp. Med.*, **90**:235, (1949).]

embargo, a pesar de su papel de estancador de la sangre, la adhesión de las plaquetas constituye uno de los eventos cruciales de la hemostasis porque, como veremos, la liberación de las sustancias químicas de las plaquetas, desencadenada por la adhesión, induce asimismo la vasoconstricción y la coagulación sanguínea.

Facilitación humoral de la vasoconstricción

Como hemos visto, el espasmo vascular inicial que sigue a la lesión vascular es una respuesta directa del músculo liso, en sí mismo, o de su inervación. El mantenimiento de la vasoconstricción en los vasos pequeños se debe, sin embargo, a la liberación local de *serotonina* y *epinefrina* por parte de las plaquetas acumuladas; una y otra son poderosos vasoconstrictores. Esta vasoconstricción secundaria y prolongada no se presenta, a menos que haya ocurrido la adhesión de las plaquetas y la descarga granular. Los cuatro primeros eventos de la hemostasis aparecen resumidos en la Figura 15-2.

Coagulación sanguínea: formación del coágulo

A pesar de la participación de los cuatro mecanismos que acabamos de describir, la coagulación sanguínea constituye en el hombre la defensa hemostática dominante, como lo atestigua el hecho de que, con pocas excepciones, la hemorragia anormal se asocia con algún defecto de coagulación. Los defectos netamente vasculares que interfieren los mecanismos hemostáticos de precoagulación ciertamente se presentan, pero sólo rara vez constituyen la causa de la hemorragia anormal.

El evento que transforma la sangre en un gel sólido es la conversión de la proteína plasmática *fibrinógeno* en *fibrina*. El fibrinógeno es una proteína soluble, grande, de forma de caña (de un peso molecular aproximado de 340.000), producida por el hígado, que se encuentra siempre en el plasma de las personas normales. Su conversión en fibrina es catalizada por la enzima *trombina*.

$$\text{Fibrinógeno} \xrightarrow{\text{trombina}} \text{fibrina}$$

En esta reacción, varios polipéptidos pequeños de carga negativa se desprenden del fibrinógeno, dándole así a la gran molécula restante un alto grado de atracción respecto de las moléculas semejantes a ella. Se unen por los extremos y por los lados, y forman fibrina (Figura 15-3). Esta polimerización hace que la parte líquida de la sangre adquiera la apariencia de un postre de gelatina. Además, todos los elementos celulares de la sangre quedan enredados en la malla y contribuyen a su resistencia. Debe destacarse que la coagulación se debe básicamente a la fibrina y puede ocurrir en ausencia de células sanguíneas (a excepción de las plaquetas).

Dado que el fibrinógeno se halla siempre presente en la sangre, la enzima trombina debe, en circunstancias normales, estar ausente, y su formación debe ser desencadenada por una lesión vascular. La generación de trombina sigue el mismo principio general de la fibrina en cuanto la *protrombina*, precursor inactivo, es producida por el hígado, y se la encuentra normalmente en la sangre, debiéndose su conver-

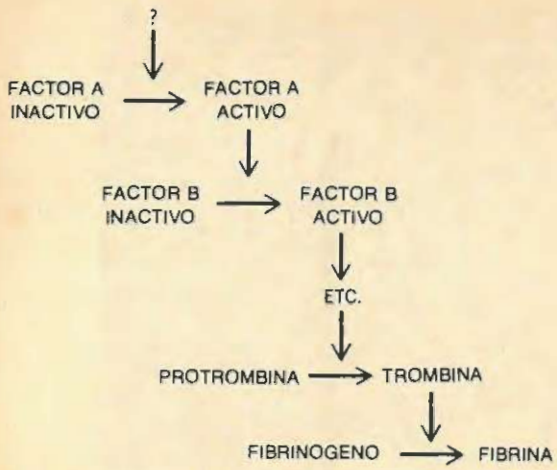
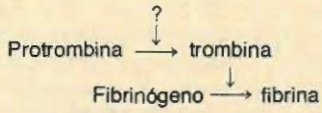


FIGURA 15-4
Teoría de cascada acerca de la coagulación sanguínea. Cada una de las sustancias que se encuentran a la izquierda de las flechas está presente normalmente en el plasma pero requiere activación mediante la acción de la sustancia anterior de la secuencia. El nombre del factor A es el factor Hageman.

sión en trombina, durante la formación del coágulo, a la acción enzimática:



Simplemente hemos retrotraído la pregunta esencial un paso atrás: ¿qué cataliza la conversión de la protrombina en trombina? (Tal es el signo de interrogación de la ecuación.) La respuesta consiste en que esta reacción es catalizada también por otro factor plasmático que, a su vez, es objeto de activación por parte de otro factor plasmático, el cual... Nos encontramos pues frente a una *cascada* de factores proteicos plasmáticos, cada uno de los cuales es normalmente inactivo hasta que llega a ser activado por el anterior de la secuencia (Figura 15-4). Por último, el factor final de la secuencia es activado y cataliza, a su vez, la activación de la protrombina, esto es, su conversión en trombina. Debemos señalar que la designación A y B de nuestro modelo se escogió arbitrariamente para demostrar el principio general. El primero se denomina *factor de Hageman* y tiene, como se explicará en secciones posteriores, otras cuantas funciones importantes además de la de iniciar la coagulación.

¿Cuál es el valor de adaptación de tal cadena? Ciertamente *no* es análoga a la cadena de transporte de electrones, la cual produce un poco de energía en varios pasos, dado que no ocurre formación de coágulo alguno hasta el paso final. No tenemos respuesta a tal pregunta. Hay por lo menos una desventaja en cuanto muchos defectos potenciales, ya hereditarios, ya inducidos por alguna enfermedad, pueden bloquear todo el sistema, interfiriendo así la formación de coágulos.

Además de estos factores proteicos del plasma, para varios pasos se requiere el calcio como cofactor. Sin embargo, la deficiencia de calcio nunca es causa de defectos de coagulación en el hombre, dado que se requieren tan sólo cantidades muy pequeñas.

Por la Figura 15-4 puede observarse que no hemos respondido la pregunta básica de qué es lo que *inicia* la coagulación. ¿Qué activa la primera proteína (factor de Hageman o factor A de la figura) en la secuencia catalítica? La respuesta es: *el contacto de esta proteína con una superficie vascular lesionada*, y más probablemente con las fibras de colágeno que se hallan debajo del endotelio averiado (como sucede en la aglomeración de plaquetas). Hemos llegado finalmente al eslabón de conexión entre la lesión vascular y la iniciación de la coagulación.

Sin embargo, ni aun la activación del contacto de este primer factor puede producir la coagulación en ausencia de plaquetas. Para varios de los pasos de la secuencia catalítica se requiere como cofactor una sustancia fosfolípida expuesta en la superficie de las plaquetas durante su adhesión y aglutinación. Así pues, el evento crítico que inicia la formación de coágulos es el contacto de la sangre con una superficie lesionada, y esto por dos razones: (*1*) activa el primer factor de la secuencia de activación y (2) causa la adhesión de las plaquetas y la exposición de un cofactor fosfolípido. Un detalle final es el de que la trombina amplía notablemente la adhesión de las plaquetas como también su aglutinación; iniciada pues la formación de trombina, la reacción general progresa de manera explosiva, debido al efecto de retroalimentación positiva de la trombina. Nuestra figura creciente puede ya completarse (Figura 15-5).

Todo este proceso ocurre únicamente en forma local en el sitio de la lesión vascular. Cada elemento activo se forma, funciona y se inactiva rápidamente sin diseminarse por el resto de la circulación. De otra manera, dada la naturaleza de reacción en cadena, de la respuesta, la aparición de fosfolípido plaquetario y cualquier otro factor individual activado en la *circulación general* induciría la coagulación masiva extendida a través de todo el cuerpo.

Debe ser clara asimismo la razón de que la sangre se coagule cuando se la extrae del cuerpo y se la coloca en un tubo de vidrio. Esto no tiene nada que ver con la exposición al aire, como lo supone el vulgo; sucede porque la superficie del vidrio induce precisamente los mismos efectos causados por una superficie vascular lesionada. Una cobertura de silicón demora notablemente la coagulación mediante la reducción de la actividad química de la superficie del vidrio.

El hígado desempeña varios papeles importantes indirectos en el funcionamiento general del mecanismo de coagulación (Figura 15-6). Primero, es el sitio de producción de muchos de los factores plasmáticos, la protrombina, y el fibrinó-

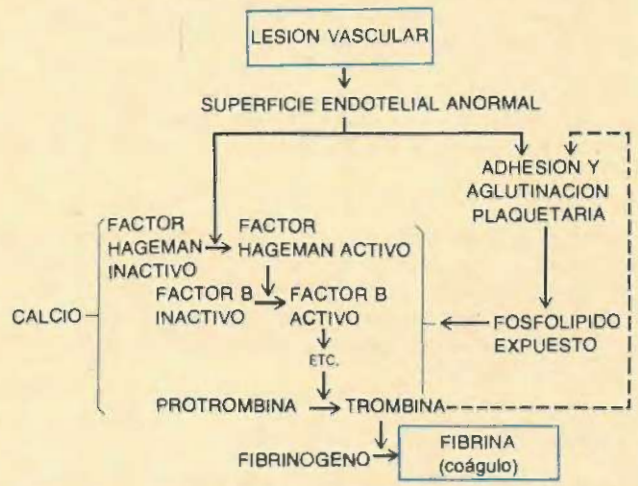


FIGURA 15-5
Resumen del mecanismo de coagulación sanguínea.
La línea segmentada indica que la trombina ejerce sobre la adhesión plaquetaria el efecto de retroalimentación positiva (recuérdese que la ADF ejerce una retroalimentación positiva similar).

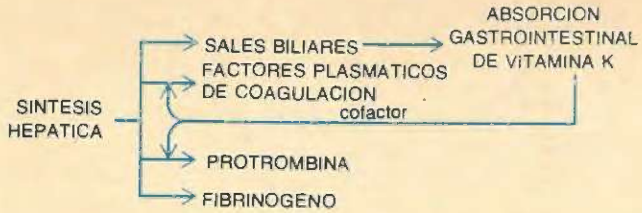


FIGURA 15-6
Papel del hígado y de la vitamina K en la síntesis de los factores plasmáticos de coagulación, la protrombina y el fibrinógeno.

geno, aunque se desconocen los mecanismos reflejos que controlan sus tasas de síntesis. Segundo, las sales biliares producidas por el hígado se requieren para la absorción gastrointestinal normal de la *vitamina K*, soluble en los lípidos, la cual es un cofactor esencial en la síntesis hepática de la protrombina y de los factores plasmáticos. Por estas dos razones los pacientes aquejados de una enfermedad hepática o de deficiencia de absorción gastrointestinal de grasas tienen con frecuencia problemas serios de hemorragias.

Finalmente debe decirse algo acerca de la contribución de un factor tisular (más bien que sanguíneo) en relación con la coagulación. Si se hace una extracción de casi cualquiera de los tejidos del cuerpo y se inyecta dicho extracto en sangre normal no coagulada, depositada en un tubo cubierto de silicón, la coagulación se presenta en pocos segundos. La explicación consiste en que los tejidos contienen una sustancia conocida como *tromboplastina tisular* que puede sustituir tanto el fosfolípido plaquetario como varios de los factores plasmáticos, y así no se requiere ya una superficie anormal para iniciar la coagulación. Es la llamada *vía extrínseca de coagulación*, para distinguirla de la *vía intrínseca*, descrita anteriormente. Su contribución cuantitativa a la coagulación intravascular normal no está clara, pero es posible que desempeñe un papel esencial en la respuesta a muchas infecciones bacterianas, mediante la iniciación de coágulos intersticiales de fibrina, los cuales pueden bloquear una mayor diseminación de las bacterias.

Esto completa la exposición de los eventos que conducen a la formación de coágulos. El evento iniciador es la presencia de una superficie vascular lesionada que induce la adhesión de las plaquetas y la activación del primer factor plasmático de la secuencia catalítica, la cual conduce a la generación de trombina. Para la reacción general se requieren calcio y un fosfolípido plaquetario. Como paso final, la trombina, mediante acción enzimática, hace desprender del fibrinógeno varios polipéptidos pequeños, lo cual conduce a la formación de coágulos por medio de la generación de filamentos polimerizadores de fibrina. Un defecto o la falta de cualquiera de estos elementos puede inducir la coagulación inadecuada y la hemorragia prolongada.

Retracción del coágulo

Cuando se recoge cuidadosamente la sangre y se la coloca en una probeta de vidrio, la coagulación ocurre generalmente entre 5 y 8 minutos después, y todo el volumen sanguíneo se presenta como un gel coagulado. Sin embargo, durante los siguientes 30 minutos, ocurre una transformación sorprendente; el coágulo literalmente se contrae, desalojando el líquido que constituía una gran parte del gel. El resultado final es un coágulo pequeño y duro ubicado en el fondo del tubo, y un gran volumen de suero que flota en la parte superior (el plasma desprovisto de fibrinógeno se denomina suero). Se hace así más densa y fuerte la masa de fibrina y células atrapadas. En el cuerpo, este proceso se denomina *retracción de los coágulos*. Además de incrementar la resistencia del coágulo, tiene la ventaja de juntar aún más las paredes vasculares adheridas al coágulo.

La retracción del coágulo se debe a las plaquetas. Al formarse alrededor de éstas los filamentos de fibrina durante la coagulación, la masa aglutinada de plaquetas envía a lo largo de ellos seudópodos adherentes. Estos se contraen luego acercando así los filamentos de fibrina y desalojando el suero. Se ha demostrado que las plaquetas contienen proteína contráctil de apariencia de actomiosina, y desdoblan ATP durante la retracción del coágulo. Los diversos papeles que las plaquetas desempeñan en la hemostasis aparecen resumidos en la Figura 15-7.

FIGURA 15-7
Resumen de las funciones plaquetarias en la hemostasis.

El sistema anticoagulante

Se ha observado desde hace muchos años que los coágulos frecuentemente desaparecen después de permanecer de pie la persona por un tiempo considerable. Sucede asimismo que, en cierta variedad de circunstancias especiales, incluyendo la invasión endometrial por parte de las células placentarias fetales, la sangre no llega a coagularse. Tal fenómeno se debe a la enzima proteolítica llamada *plasmina*, la cual es capaz de descomponer la fibrina, disolviendo así un coágulo. La fisiología de la plasmina guarda ciertas similitudes sorprendentes con la de los factores de coagulación, en cuanto circula en la sangre de una manera inactiva que, en forma enzimática, se convierte en plasmina activa por la acción del factor de Hageman activado, como también por la de otras sustancias que se encuentran en el líquido tisular (Figura 15-8). Puede parecer paradójico que la misma sustancia, el factor de Hageman, desencadene simultáneamente los sistemas coagulantes y anticoagulantes. De hecho, sin em-

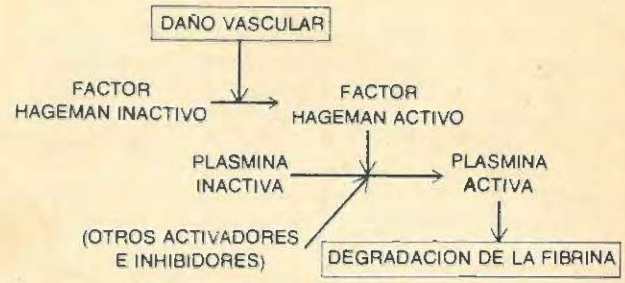


FIGURA 15-8
Resumen del sistema anticoagulante de la plasmina.

bargo, esto tiene sentido dado que la plasmina generada llega a quedar atrapada dentro del coágulo recién formado y lo disuelve lentamente contribuyendo así a la reparación de los tejidos en un momento en que ya ha pasado el peligro de hemorragia.

El sistema anticoagulante tiene asimismo, sin duda alguna, otras funciones. Es posible que constantemente se depositen cantidades reducidas de fibrina a todo lo largo del árbol vascular, y que la plasmina actúe sobre la fibrina para impedir la coagulación. El tejido pulmonar, por ejemplo, contiene una sustancia que activa la plasmina; esto explica probablemente la capacidad del pulmón para disolver la fibrina que sus capilares dejan filtrar de la sangre. Más aún, la pared uterina es sobremanera rica en un activador similar, y así la sangre menstrual normal de ordinario no se coagula.

Un segundo anticoagulante de ocurrencia natural es la *heparina*. Esta sustancia que se encuentra en diversas células del cuerpo, especialmente en las del pezón, actúa interfiriendo la capacidad de la trombina para desdoblar el fibrinógeno. A pesar de su presencia en el cuerpo y de ser el anticoagulante más poderoso que se conozca, no hay en realidad buena evidencia de que desempeñe un papel fisiológico en la prevención del coágulo. Por otra parte, la heparina es de amplia utilización en medicina como anticoagulante.

Coagulación excesiva: trombosis intravascular

La formación de un coágulo en un vaso sangrante es evidentemente una respuesta fisiológica homeostática, pero la formación de coágulos dentro de vasos intactos es patológica. Puede ocurrir en las venas, microcirculación, o arterias. La oclusión arterial coronaria que sigue a la trombosis (trombo significa coágulo) es actualmente en los Estados Unidos una de las causas principales de mortalidad. La secuencia de los eventos que conducen a la trombosis es objeto de intenso estudio, y al respecto se han propuesto numerosas teorías. Viene al caso una breve sinopsis de algunas de ellas, dada la gran importancia del tema y la ilustración que éste constituye respecto de los procesos fisiológicos básicos.

Una de las teorías más sobresalientes en la actualidad postula que el mecanismo de coagulación en las personas propensas a la trombosis es hiperactivo, como lo manifiesta el hecho del tiempo reducido que necesita la sangre extraída para coagularse en un tubo de ensayo. Tal vez uno de los factores plasmáticos se halla presente en cantidades excesivas, o algún anticoagulante de ocurrencia normal es deficiente. En esta teoría es enfática la afirmación de que la sangre misma es la causa de la coagulación excesiva. Sin embargo, es un hecho indiscutible que la hipercoagulabilidad no es siempre esencial para la trombosis, dado que se conocen casos de hemofílicos que han sido víctimas de trombosis coronaria.

Según una segunda clase de tales teorías, la causa se encuentra en los vasos sanguíneos. Dado que la iniciación de la coagulación sanguínea depende primordialmente del estado del tapizado de los vasos sanguíneos, aun ciertas alteraciones transitorias de menor importancia podrían desencadenar la secuencia autocatalítica que conduce a la formación del coágulo. Estas teorías orientadas a los vasos sanguíneos pueden explicar muchas de las situaciones asociadas con la trombosis vascular (Figura 15-9): (*1*) la estasis o disminución de movimiento de la sangre en las venas, se presenta durante la posición erecta tranquila, mal funcionamiento valvular, o insuficiencia cardíaca y puede inducir lesión en la pared venosa como resultado de la falta de oxígeno. (2) La inflamación de las venas y otros vasos causada por las bacterias, reacciones alérgicas, o sustancias tóxicas, puede causar lesión vascular. (*3*) La colocación de lípidos y tejido conjuntivo en las paredes arteriales (arteriosclerosis) causa irregularidad y engrosamiento considerables en el tapizado arterial, aunque se discute si primero se presentan los depósitos o el coágulo.

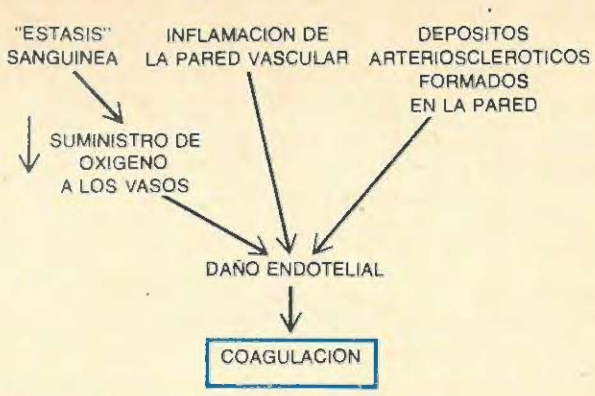


FIGURA 15-9
Teoría de la lesión vascular acerca de la coagulación intravascular anormal.

Son pues consistentes con la teoría de la lesión del tapizado las tres condiciones principales que predisponen a la formación del coágulo. Sin embargo, la asociación no demuestra causalidad, y debe advertirse que este concepto y la teoría de la hipercoagulabilidad no se excluyen entre sí. Ambos son probablemente valederos, según las circunstancias.

Sea cual fuere el evento iniciador, no hay duda de que un coágulo, por pequeño que sea, suministra una superficie adecuada sobre la cual puede aumentarse la coagulación. Así pues el coágulo crece y puede eventualmente ocluir todo el vaso, conduciendo así a la lesión del tejido cuyo suministro o drenaje dependen del vaso. Un segundo factor importante en la oclusión durante el crecimiento del coágulo es la liberación de vasoconstrictores por parte de las plaquetas recientemente adheridas. Las posibilidades crecen en gran manera, finalmente, con los fragmentos de coágulo que, al desprenderse, son trasportados a los pulmones (si proceden de una vena) o a otros órganos (si proceden de una arteria). Estos *embolos* no solamente taponan la microcirculación; en el pulmón pueden inducir reflejos cardiovasculares totalmente inapropiados que culminan en hipotensión, perturbación del ritmo cardíaco, y aun en la muerte.

La prevención del *nuevo* crecimiento de un coágulo con sus consecuencias asociadas constituye la razón principal de darles a los pacientes drogas anticoagulantes. Tales drogas no disuelven un coágulo ya formado. Los anticoagulantes actualmente en uso comprenden la heparina y un grupo de drogas que interfieren la síntesis de los factores plasmáticos de coagulación, incluyendo la protrombina, mediante el bloqueo de la acción de la vitamina K. Una de las observaciones principales que condujeron al descubrimiento de la vitamina K fue la de que los animales sometidos a una dieta de paja deteriorada de trébol dulce en que se encuentran estos anticoagulantes, presentaban tendencia marcada a la hemorragia. El paciente a quien se le aplica cualquier anticoagulante es naturalmente propenso a la hemorragia.

SECCION B
INMUNOLOGIA: LAS DEFENSAS DEL CUERPO CONTRA LOS MATERIALES EXTRAÑOS

La *inmunidad* constituye todos los mecanismos fisiológicos que le permiten al cuerpo reconocer los materiales como

extraños a sí mismo, y neutralizarlos o eliminarlos; estos mecanismos mantienen, en esencia, la identidad del "yo". En términos clásicos, la inmunidad se refería a la resistencia del cuerpo a los microbios: virus, bacterias, y otros organismos unicelulares y multicelulares. Se reconoce actualmente, sin embargo, que el sistema inmunológico tiene, fuera de ésta, otras funciones diversas. Se halla comprometido tanto en la eliminación de las células corporales "gastadas" o lesionadas (tales como los eritrocitos viejos), y en la destrucción de tipos celulares anormales o cambiantes que surgen dentro del cuerpo. Esta última función conocida como *vigilancia inmunológica*, constituye aparentemente una de las defensas principales del cuerpo contra el cáncer.

Se ha evidenciado asimismo que las respuestas inmunológicas, en vez de ser siempre beneficiosas, pueden originar lesiones serias en el cuerpo. Tales efectos nocivos pueden contribuir al desarrollo de cierta variedad de enfermedades conocidas conjuntamente como alergias (o hipersensibilidad). Además, el sistema inmunológico parece estar involucrado en el proceso del envejecimiento. Constituye finalmente el principal obstáculo para el éxito en el trasplante de órganos. A consecuencia de sus amplias relaciones, figura entre las áreas de investigación biológica que, en los 5 o 10 últimos años, han crecido más rápidamente o han producido un mayor cúmulo de información nueva y motivadora, aunque a veces apabullante.

Las respuestas inmunológicas pueden clasificarse (Tabla 15-3) en dos categorías: (*1*) *mecanismos de defensa no-específicos*, y (*2*) *mecanismos inmunológicos específicos*. Las respuestas inmunológicas específicas dependen de la exposición anterior a la sustancia extraña específica, reconocimiento de ella con ocasión de una nueva exposición, y de la reacción frente a ella. Por el contrario, los mecanismos de defensa no-específicos, o innatos, no dependen de una exposición previa a la sustancia extraña del caso; ellos protegen, por el contrario, en forma no-selectiva contra las sustancias extrañas, sin tener que reconocer sus identidades específicas. Son particularmente importantes durante la exposición inicial a un organismo extraño, antes de ser activadas las respuestas inmunológicas específicas.

La inmunidad específica puede dividirse en dos categorías principales: *humoral* y *de mediación celular*. Ambas constituyen la función de las *células linfoides*, y una diferencia crítica entre ellas consiste, como veremos, en que la primera tiene la mediación de los *anticuerpos* circulantes, y la segunda la de los *linfocitos sensibilizados*.

Las respuestas inmunológicas pueden considerarse, lo mismo que otros procesos homeostáticos del cuerpo, como secuencias de eventos de estímulo-respuesta. En tal análisis, los grupos de células que median en las respuestas finales son células efectoras, pero antes de empezar la descripción detallada de la inmunología mediante la presentación de las células efectoras comprometidas, mencionemos primero al menos sus oponentes principales: los microbios (o microorganismos) –bacterias, virus y hongos–.

Las *bacterias* son organismos unicelulares que pertenecen al reino de las plantas. Tienen, como es típico de dichas células, no sólo una membrana celular sino también una cobertura exterior, la pared celular. La mayoría de las bacterias son células completas de contenido propio, en cuanto tienen toda la maquinaria requerida para sostener la vida y para reproducirse. Por el contrario, los *virus*, como se explicó en el Capítulo 4, son esencialmente núcleos de ácidos nucleicos rodeados de una cobertura proteica. Les falta tanto la maquinaria enzimática para la producción de energía como los ribosomas esenciales para la síntesis proteica. No pueden, por lo tanto, sobrevivir por sí mismos y deben por el contrario "vivir" dentro de otras células cuyo aparato metabólico utilizan, esto es, son parásitos obligados. Otros tipos de microorganismos y parásitos multicelulares son potencialmente nocivos para el hombre, pero nos ocuparemos principalmente de los mecanismos con que el cuerpo se defiende de las bacterias y los virus.

¿En qué forma lesionan los microorganismos y ponen en peligro la salud? Existen muchas respuestas a esta pregunta, según la bacteria o virus específico comprometido. Algunos causan destrucción celular en forma directa mediante la liberación local de enzimas que degradan las membranas y organelos celulares. Otros despiden toxinas que pueden actuar a través de todo el cuerpo perturbando las funciones del sistema neuromuscular y de otros órganos y tejidos. Más aún, la presencia de microorganismos puede constituir una pérdida continua de los suministros energéticos del cuerpo. Los virus, en especial, capturan a menudo la maquinaria metabólica y reproductiva de la célula en que habitan–algunas formas de cáncer, en el hombre, pueden ciertamente ser causadas por virus. Debe admitirse, sin embargo, que no se conocen los mecanismos lesivos de muchas enfermedades infecciosas.

TABLA 15-3
Clasificación de los mecanismos inmunológicos

1 Mecanismos de defensa no-específicos
2 Mecanismos inmunológicos específicos
   a Humorales (anticuerpos)
   b De mediación celular (linfocitos "sensibilizados")

Células efectoras del sistema inmunológico

Las células efectoras del sistema inmunológico están distribuidas a través de los órganos y tejidos del cuerpo, pero muchas se hallan encerradas dentro de los denominados tejidos linfoides: *timo, nódulos, linfáticos, bazo*, y áreas del tapizado del tracto gastrointestinal (Figura 15-10) Los tipos celulares principales son los *granulocitos, linfocitos, monocitos, macrófagos*, y *células plasmáticas*. Los tres primeros tipos circulan en la sangre y constituyen las células sanguíneas blancas o *leucocitos*.

Si se toma una gota de sangre, y se le agregan luego los colorantes apropiados, al examinarla al microscopio, pueden observarse los diversos tipos celulares ilustrados en la Figura 15-11, y enumerados en la Tabla 15-2. Más del 99 por ciento de todas las células son eritrocitos, cuyas funciones se describieron en el Capítulo 10. Las células restantes, esto es, *células sanguíneas blancas*, se clasifican según su estructura y afinidad respecto de los diversos colorantes. El nombre *granulocitos polimorfonucleares* se refiere a los tres tipos de células de núcleos lobulados y abundantes gránulos citoplasmáticos. Los gránulos de un grupo no demuestran preferencia alguna por ningún colorante, y las células se denominan por lo tanto *neutrófilos*. Los gránulos del segundo grupo toman el colorante rojo eosina, dándoles así a las células su nombre de *eosinófilos*. Las células del tercer grupo tienen cierta afinidad respecto de un colorante básico, y se denominan *basófilos*. Los tres grupos de granulocitos son producidos en la medula ósea y liberados en la circulación. Debe entenderse que, a diferencia de los eritrocitos, las funciones principales de los leucocitos no se ejercen dentro de los vasos sanguíneos sino en el líquido intersticial, esto es, los leucocitos utilizan el sistema circulatorio tan sólo como vía para llegar a un área lesionada o invadida. Una vez allí, abandonan los vasos sanguíneos para entrar al tejido y realizar sus funciones.

La función principal del neutrófilo es la *fagocitosis*, la ingestión y digestión de material en forma de partículas. La

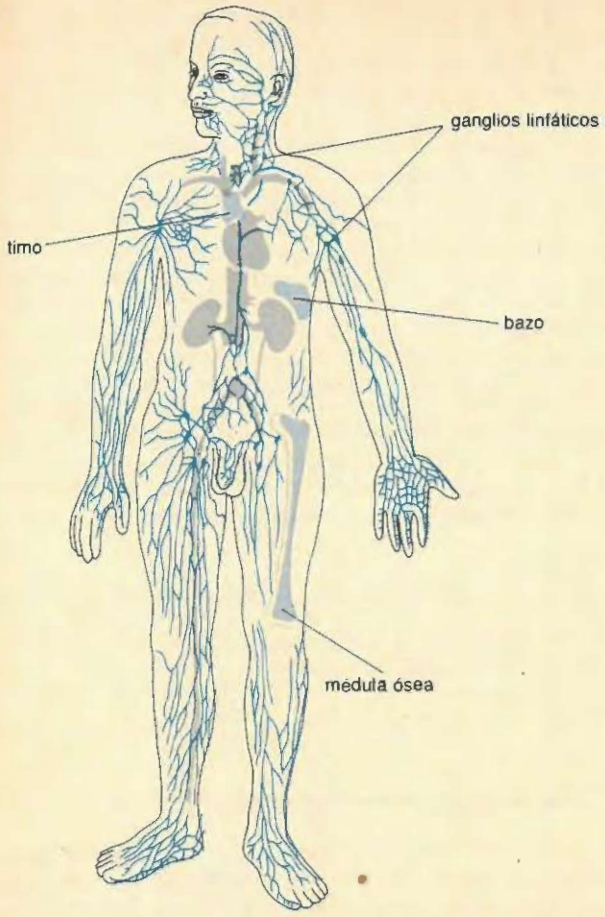


FIGURA 15-10
Localización de los diferentes órganos linfoides: ganglios linfáticos, timo y bazo. No aparecen las placas linfoides de los diversos tapizados epiteliales del organismo. La médula ósea no es un órgano linfoide sino el sitio de producción de las células que vienen a depositarse en los órganos linfoides.

duración de su vida alcanza apenas unos pocos días, y es incapaz de dividirse, de tal manera que necesita un suministro continuo por parte de la médula ósea. El eosinófilo se halla igualmente comprometido en la fagocitosis pero se desconoce su función precisa. El basófilo, por el contrario, no es una célula fagocítica; contiene antes bien poderosas sustancias químicas tales como la histamina, las cuales libera en forma local, respuesta que, como veremos, puede contribuir de manera importante a la lesión de los tejidos y a la alergia. El basófilo es virtualmente idéntico al grupo de células conocidas como *mastocitos* que, sin circular, se encuentran en el tejido conjuntivo de todo el cuerpo; es decir, el basófilo es, en esencia, un mastocito circulante.

Un segundo tipo de leucocito, que en su apariencia difiere completamente de los granulocitos, es el *monocito*. Estas células que son producidas asimismo por la médula ósea, son en cierto modo mayores que los granulocitos, y están dotados de un núcleo oval o en forma de herradura y gránulos citoplasmáticos relativamente escasos. Al entrar a un área que ha sido invadida o vulnerada, los monocitos se transforman en *macrófagos*. La función de los monocitos circulantes es pues la de suministrar a los tejidos una fuente de nuevos macrófagos, cuya función describiremos más adelante.

La última clase de leucocito es el *linfocito* (en una persona normal, las células sanguíneas blancas tienen aproximadamente la distribución que aparece en la Tabla 15-2). Sus rasgos estructurales sobresalientes los constituyen un núcleo relativamente grande y un citoplasma circundante escaso. El conjunto circulante de linfocitos viaja continuamente de la sangre a la linfa a través de las membranas capilares, luego a los ganglios linfáticos, y finalmente de nuevo a la sangre. Sin embargo, los linfocitos circulantes constituyen tan sólo una parte muy pequeña del total de linfocitos corporales, la mayor parte de los cuales se encuentra en cualquier instante en los tejidos linfoides. La vida de los linfocitos y las interacciones entre ellos y los diversos órganos linfoides enumerados anteriormente son en realidad complejas; se las describirá en una sección posterior. Basta por el momento indicar que los linfocitos (y una línea de células hijas, las *células plasmáticas*) son responsables de la inmunidad específica. Son las células que secretan anticuerpos (inmunidad humoral), o participan en las respuestas inmunológicas de mediación celular.

El último tipo de célula efectora es el macrófago, cuya principal función, lo mismo que la del neutrófilo, es la fagocitosis. Los macrófagos se encuentran diseminados en los tejidos de todo el cuerpo. En el hígado, bazo, ganglios linfáticos, y médula ósea, forman parte del tapizado de los canales vasculares y linfáticos. La estructura de estas células varía de un lugar a otro, pero sus rasgos distintivos comunes son los numerosos gránulos citoplasmáticos y la capacidad de ingerir casi cualquier tipo de partícula extraña. El método de identificación consiste, por cierto, en inyectarles un colorante y observar qué células tisulares lo captan en mayor medida. Los macrófagos tisulares son capaces de actividad mitótica, pero la división no es el único mecanismo mediante el cual crecen en número; en respuesta a la invasión por parte de microorganismos u otro material extraño, los monocitos pueden transformarse en macrófagos imposibles de distinguir de los macrófagos tisulares comunes.

Mecanismos de defensa no-específicos

"Barreras" externas anatómica y química

Las primeras líneas de defensa del cuerpo contra la infección son las barreras que ofrecen las superficies expuestas al ambiente externo. Muy pocos microorganismos pueden atravesar la piel intacta, y las glándulas sudoríparas, sebáceas, y lacrimales secretan sustancias químicas que son altamente tóxicas a ciertas formas de bacterias. Las membranas de la mucosa contienen asimismo sustancias químicas antimicrobianas, pero es más importante el hecho de la viscosidad del moco. Cuando adhieren a él, las partículas pueden ser arrastradas por la acción ciliar, como sucede en el tracto respiratorio superior, o engullidas por las células fagocíticas. Otros mecanismos especializados en relación con las barreras superficiales son los vellos de la entrada nasal, los reflejos de la tos, y la secreción ácida del estómago. Por último, una "barrera" importante frente a la infección está constituida por la flora microbiana normal de la piel y otros tapizados expuestos al ambiente externo; estos microbios impiden el crecimiento de otros microorganismos potencialmente más virulentos.

Respuesta inflamatoria no-específica

A pesar de la efectividad de las barreras externas, cantidades reducidas de microorganismos pasan diariamente a través de ellas. Piénsese en todas las grietas diminutas producidas en la piel o en las membranas de la mucosa por el cepillado

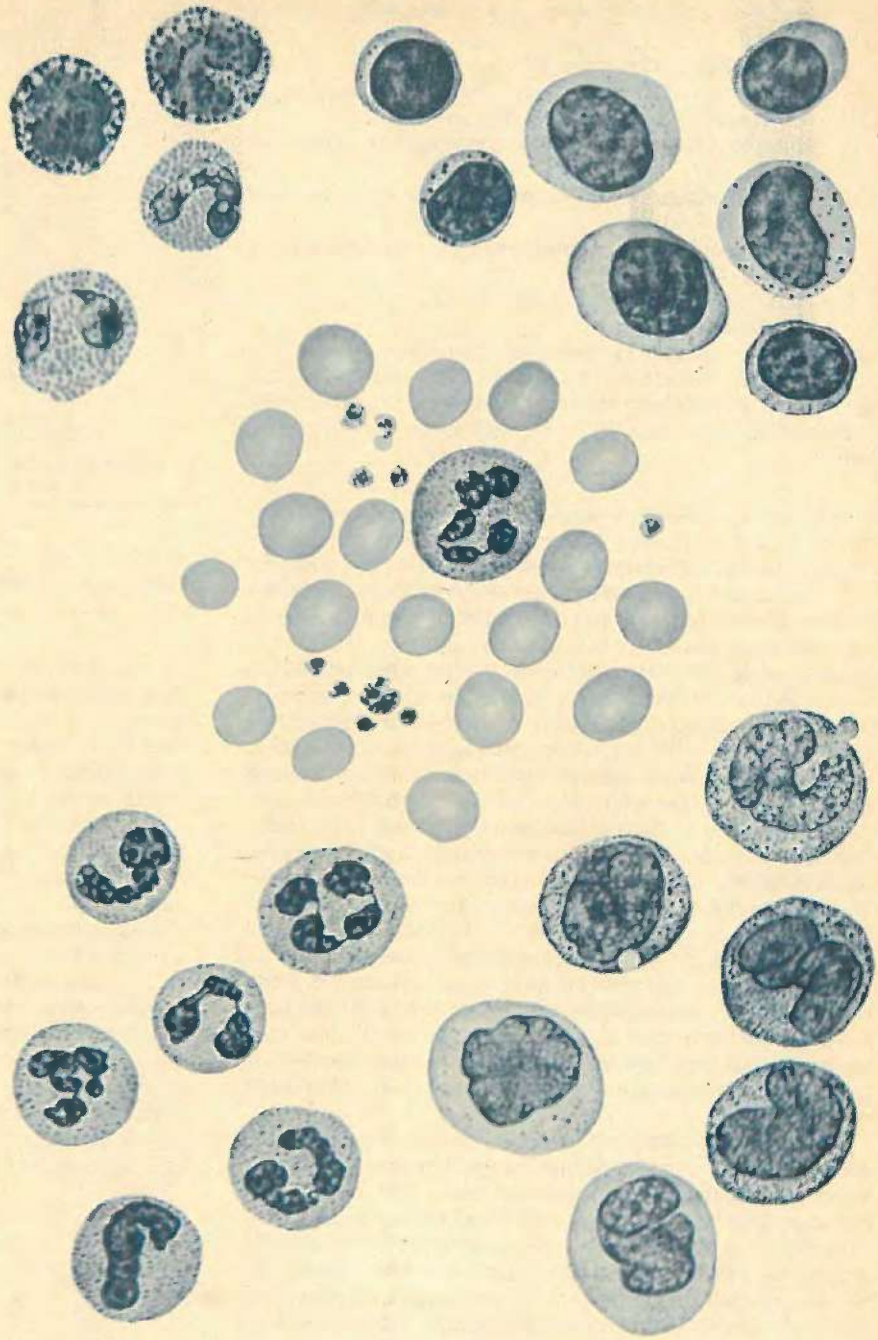


FIGURA 15-11
Células sanguíneas humanas normales. En el centro hay eritrocitos, plaquetas y neutrófilos polimorfonucleares. A la izquierda, en la parte superior, hay dos basófilos; y debajo de ellos, dos eosinófilos. A la derecha, en la parte superior, hay tres linfocitos grandes y cuatro pequeños. A la izquierda, en la parte inferior, hay neutrófilos y en la parte inferior derecha hay seis monocitos. (*De Roy O. Greep y Leon Weiss, "Histology", 3d. ed. C 1973, por McGraw-Hill, Inc., New York.*)

dental, afeitada, rasguños mínimos, etc. Además, hoy se reconoce que muchos virus logran atravesar en alguna forma la piel o las membranas de la mucosa, aparentemente intactas y sanas. En ciertas condiciones y frente a determinados microbios, las barreras externas pueden ser simplemente ineficaces.

Una vez que el invasor ha logrado entrar, desencadena la *inflamación*, la cual es la respuesta básica a la lesión. Las manifestaciones locales de la respuesta inflamatoria constituyen una secuencia compleja de eventos altamente interrelacionados, cuyas funciones generales consisten en llevar proteínas plasmáticas y fagocitos al área lesionada, de tal manera que puedan destruir los invasores extraños y organizar el escenario para la reparación tisular. La naturaleza de la secuencia de eventos que constituyen la reacción inflamatoria varía según el agente lesivo (bacterias, frío, calor, trauma, etc.), sitio de la lesión, y estado del cuerpo. Pero dado que las similitudes son, en muchos aspectos, más sorprendentes que las diferencias, la inflamación puede considerarse como una respuesta relativamente estereotipada a la lesión tisular cuyas manifestaciones precisas difieren según el agente lesivo específico y otras variables importantes. Debe anotarse que, en esta sección, la inflamación aparece descrita en su forma más fundamental, o sea, como respuesta innata no-específica al material extraño. Como veremos, la inflamación sigue siendo también el escenario para la realización de respuestas inmunológicas específicas, cuya diferencia radica en que todo el proceso se amplía y adquiere mayor eficiencia mediante la participación de anticuerpos y linfocitos sensibilizados.

La secuencia de eventos en una infección local puede resumirse así:

1 Entrada inicial de los microbios
2 Vasodilatación de todos los vasos de la microcirculación, lo cual conduce a un aumento de flujo sanguíneo
3 Aumento considerable de permeabilidad vascular a las proteínas
4 Filtración del líquido hacia el interior del tejido, lo cual origina la hinchazón
5 Salida de los neutrófilos (y más tarde, de los monocitos), de los vasos a los tejidos
6 Fagocitosis y destrucción de los microbios
7 Reparación tisular

Las manifestaciones más evidentes y familiares de este proceso son el enrojecimiento, hinchazón, calor, y dolor, siendo este último el resultado tanto de la distensión como de la liberación de sustancias en las terminaciones nerviosas aferentes.

Vasodilatación y aumento de permeabilidad a las proteínas El aumento de flujo sanguíneo y permeabilidad vascular a las proteínas ocurre inmediatamente después de la lesión tisular. Es fácil demostrar experimentalmente el aumento de permeabilidad mediante la difusión de colorantes coloidales a través de las paredes de los capilares y vénulas pequeñas. Los mediadores químicos de estas respuestas dilatan la mayoría de los vasos de la microcirculación y alteran de alguna manera el material intercelular hasta el punto de hacerlo perfectamente permeable a las grandes moléculas. Las causas del edema tisular deben ser evidentes, dado el conocimiento que se tiene de los factores que determinan el intercambio del líquido capilar (Capítulo 9). Recuérdese que el principal de los factores que favorecen el desplazamiento del líquido intersticial hacia el interior del capilar es el gradiente de concentración del agua, el cual se origina en presencia de proteína plasmática, pero no intersticial. Durante la inflamación, la proteína que se filtra de los vasos a consecuencia del aumento de permeabilidad se aglomera localmente en el intersticio, eliminando así la diferencia proteica entre el plasma y el intersticio. Un segundo factor que favorece la filtración es la dilatación arteriolar asociada con la inflamación, la cual aumenta la presión hidrostática capilar mediante la reducción de la resistencia arteriolar.

El valor de adaptación de todos estos cambios vasculares es doble: (*1*) el aumento de flujo sanguíneo asegura un adecuado suministro de leucocitos fagocíticos y proteínas plasmáticas, cuya importancia es vital para las respuestas inmunológicas (las cuales describiremos más adelante) al área inflamada, y (2) el aumento de la permeabilidad capilar a la proteína garantiza la entrada al área inflamada, de las proteínas plasmáticas pertinentes–restringidas todas ellas normalmente por las membranas capilares.

Los principales mediadores químicos directos de estos cambios vasculares producidos en respuestas inflamatorias no-específicas son la *histamina* y un grupo de polipéptidos conocidos como *quininas*. La histamina se halla presente en muchos tejidos del cuerpo pero tiene especial concentración en los mastocitos, basófilos circulantes, y plaquetas. Su liberación es inducida por una gran variedad de factores. En una respuesta inflamatoria en que no se encuentran respuestas inmunológicas específicas, dos de los factores principales son el simple rompimiento mecánico de las células que contienen histamina, y las sustancias químicas que, secretadas por los neutrófilos, son atraídas al sitio (Figura 15-12). Además de sus efectos de dilatación y aumento de permeabilidad, la histamina liberada causa efectos notables en el músculo liso no-vascular, siendo tal vez el más importante el de la constricción de las vías respiratorias.

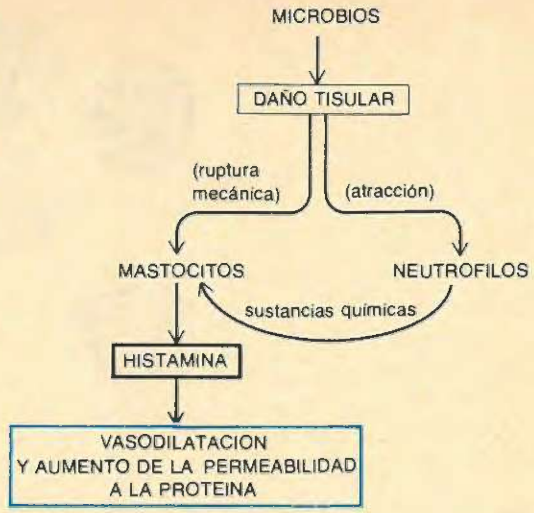


FIGURA 15-12
Vías para la liberación de histamina en las reacciones inflamatorias no-específicas.

Las quininas son polipéptidos pequeños cuyos efectos vasculares se asemejan a los de la histamina. Las quininas se generan en el plasma, de las siguientes maneras (Figura 15-13): en el plasma hay una enzima denominada *calicreína*, la cual existe generalmente en forma inactiva, pero cuando es objeto de activación, cataliza el desdoblamiento de las quininas de otra proteína plasmática de ocurrencia normal, cuya denominación apropiada es *quininógeno*. ¿Qué es lo que activa esta enzima? Encontramos nuevamente que múltiples factores son capaces de realizarlo, pero en ausencia de respuestas inmunológicas específicas, el más importante es una sustancia química mencionada ya en la sección de este capítulo en que se trató la hemostasis: el factor de Hageman, activado. Aquí está una de las numerosas conexiones entre el sistema hemostático y los sistemas inmunes. Recuérdese que el factor de Hageman es, en sí mismo, inactivo hasta que lo activa en forma local el contacto con superficies vasculares alteradas; una vez activado, cataliza los primeros pasos de las secuencias de cascada que conducen tanto a la coagulación como a la formación de plasmina. Vemos ahora que,

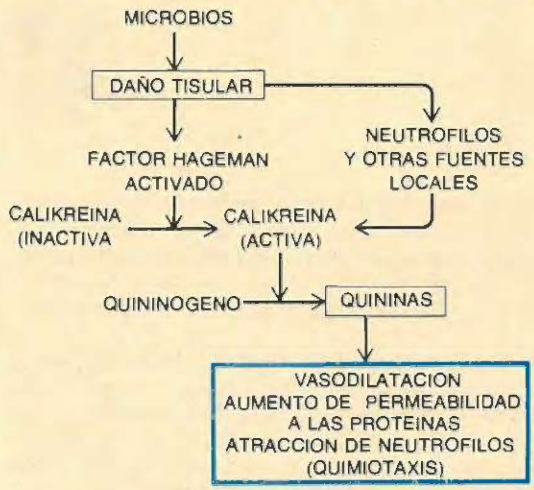


FIGURA 15-13
Vías para la generación de quinina en las reacciones inflamatorias no-específicas.

además, conduce a la activación de la enzima clave del sistema generador de quinina, contribuyendo así a las primeras fases del proceso inflamatorio.

Además de ser generada de la forma inactiva que tiene en la sangre, la calicreína activa se encuentra también en muchos tejidos diferentes del cuerpo, como también en los neutrófilos. Iniciada la inflamación, la calicreína que se encuentra en estas fuentes contribuye a la generación de quinina. Se trata, en esencia, de una retroalimentación positiva, dado que el quininógeno plasmático está ordinariamente protegido de la acción de la calicreína tisular, siendo aquél una molécula demasiado grande para poder pasar a través de los capilares; al incrementarse la permeabilidad vascular, penetra a los tejidos, permitiendo así la generación de quinina adicional y una mayor inflamación. Se trata también de retroalimentación positiva en un segundo aspecto; como veremos en la sección siguiente, las quininas realmente atraen los neutrófilos al área. Debe observarse asimismo que, por sus efectos en los terminales de las neuronas aferentes, las quininas explican en gran parte el dolor asociado con la inflamación.

Exudación de los neutrófilos Entre 30 y 60 minutos después de aparecer la inflamación, se presenta una interacción notable entre el endotelio vascular y los neutrófilos circulantes. Primero, los neutrófilos llevados por la sangre empiezan a adherir a la superficie interna del endotelio. El proceso es completamente específico puesto que los eritrocitos no presentan tendencia adhesiva alguna, y otros leucocitos, si acaso, sólo más tarde. Sigue siendo un misterio la forma en que el endotelio adquiere adhesividad con la lesión.

Después de adherir a la superficie, los neutrófilos empiezan a presentar una actividad considerable semejante a la de las amibas. Pronto se inserta una estrecha proyección ameboide en el espacio que hay entre dos células endoteliales (Figura 15-14), y todo el neutrófilo pasa comprimido, pene-

FIGURA 15-14

Emigración de la célula blanca sanguínea. A Un granulocito polimorfonuclear (en el centro) en la luz de un capilar acaba de adherir al endotelio (E); nótese la unión intercelular intacta (J). B Esta célula está emitiendo ahora un pseudópodo a través de la unión intercelular hacia el espacio intersticial. De esta manera se movilizará toda la célula. [*De V. T. Marchesi, Q. J. Exp. Physiol.*, **46**:115, (1961).]

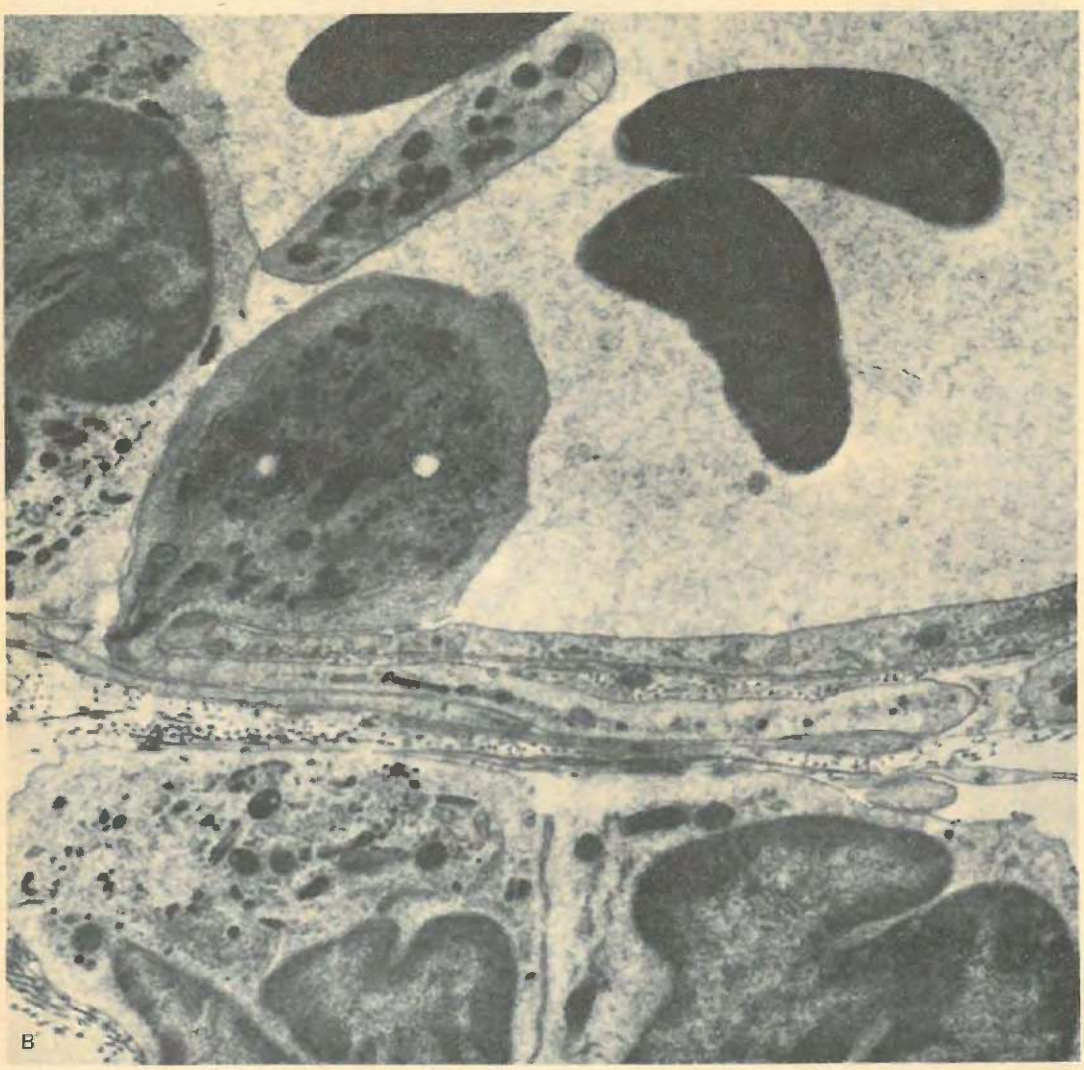
trando así en el intersticio. Las alteraciones de la estructura vascular inducidas por los agentes liberados descritos anteriormente pueden facilitar este proceso al aflojar las conexiones intercelulares, o puede darse que el neutrófilo simplemente separe la conexión mediante la fuerza de su movimiento ameboide.

Por medio de este proceso (exudación de los neutrófilos), penetran en las áreas inflamadas del tejido grandes cantidades de neutrófilos. Este evento depende de la *quimitaxis*, o atracción de los neutrófilos a un área inflamada, por parte de ciertas sustancias químicas. Nuevamente encontramos una multitud de sustancias quimitácticas procedentes de cierta variedad de fuentes, incluyendo las bacterias y los neutrófilos mismos. Las quininas son asimismo poderosos agentes quimitácticos. Vemos aquí nuevamente la naturaleza de retroalimentación positiva del proceso inflamatorio (Figura 15-15).

La exudación de los leucocitos no se limita ordinariamente a los neutrófilos. Siguen los monocitos pero mucho más tarde (aunque no es clara su modalidad de entrada), y una vez en el tejido, se transforman en macrófagos. Mientras tanto, los macrófagos normalmente presentes en el tejido han empezado a multiplicarse por mitosis, y a adquirir motilidad. Todos los tipos fagocíticos se hallan pues presentes en el área inflamada. Al principio de la infección predominan ordinariamente los neutrófilos, pero tienden a morir más rápidamente que los demás, produciendo así más adelante una imagen predominantemente mononuclear. En ciertos tipos de respuestas inflamatorias alérgicas o parasitarias, los eosinófilos se encuentran en mayoría sorprendente. Una de las pruebas de la "fluidez nasal" inducida en forma alérgica consiste ciertamente en estudiar una cantidad pequeña de la descarga nasal para observar la presencia de eosinófilos.

Fagocitosis La fagocitosis es la función principal de la respuesta inflamatoria, y el aumento de flujo sanguíneo, permeabilidad vascular, y exudación de leucocitos, sirve tan sólo para garantizar la presencia de cantidades adecuadas de fagocitos y suministrar el medio requerido para la realización de su función. El proceso de la fagocitosis aparece demostrado en la Figura 15-16. El fagocito engulle el organismo mediante la invaginación de la membrana y la formación de una bolsa. Una vez dentro, el microbio permanece en su propia bolsa, separado del citoplasma del fagocito por un estrato de la membrana celular de éste.

El paso siguiente observando "in vitro" se denomina *degranulación* (Figura 15-17). La membrana que rodea la bolsa hace contacto con los gránulos del fagocito, los cuales son *lisosomas* llenos de cierta variedad de enzimas hidrolíticas; las dos membranas se funden y los gránulos, aún intactos, entran a la bolsa; las membranas lisosomáticas que separan los contenidos de la bolsa y del lisosoma se rompen, y las enzimas poderosas son descargadas en la bolsa. Este proceso de degranulación, según se lo observa en el microscopio, ocurre en forma explosiva, y todos estos eventos subsi-



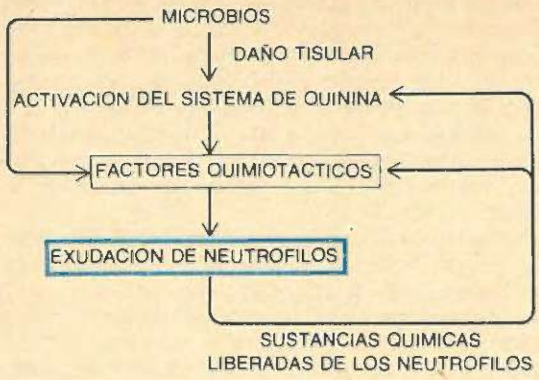


FIGURA 15-15
Vías para la liberación de factores quimiotácticos en las reacciones inflamatorias no-específicas.

guientes al engullimiento requieren con frecuencia menos de 10 minutos.

Las sustancias liberadas por parte de los lisosomas matan el microorganismo y lo catabolizan en productos de bajo peso molecular que pueden luego ser liberados en forma segura por el fagocito, o utilizados realmente por la célula en sus propios procesos metabólicos. Las partículas extrañas no-degradables (tales como la madera, los colorantes de tatuaje, o el metal) pueden ser retenidas indefinidamente dentro de los macrófagos. El proceso total no termina necesariamente con la muerte del fagocito, el cual puede repetir su función una y otra vez.

Los neutrófilos pueden liberar también gránulos lisosomáticos completos en el líquido extracelular; las enzimas que liberan estos gránulos atacan el detritus extracelular en el sitio de la lesión, facilitándoles así a los macrófagos el trabajo de devorarlo al final de la batalla, y allanando el camino para la reparación del área lesionada. La Figura 15-18 resume los eventos básicos de la respuesta inflamatoria local a la infección.

Hasta aquí hemos presentado el papel de los fagocitos, pero ¿qué hacen los microorganismos durante todo este tiempo para protegerse? La mayor parte de ellos hacen muy poco. Ciertos tipos, sin embargo, liberan sustancias que se difunden hacia el interior del citoplasma fagocitario y rompen las membranas de los lisosomas, permitiéndoles así a estas poderosas sustancias químicas destruir el fagocito mismo.

Reparación de los tejidos La etapa final del proceso inflamatorio es la reparación de los tejidos. Según el tejido implicado, es posible que se realice, o no, la reparación de las células de

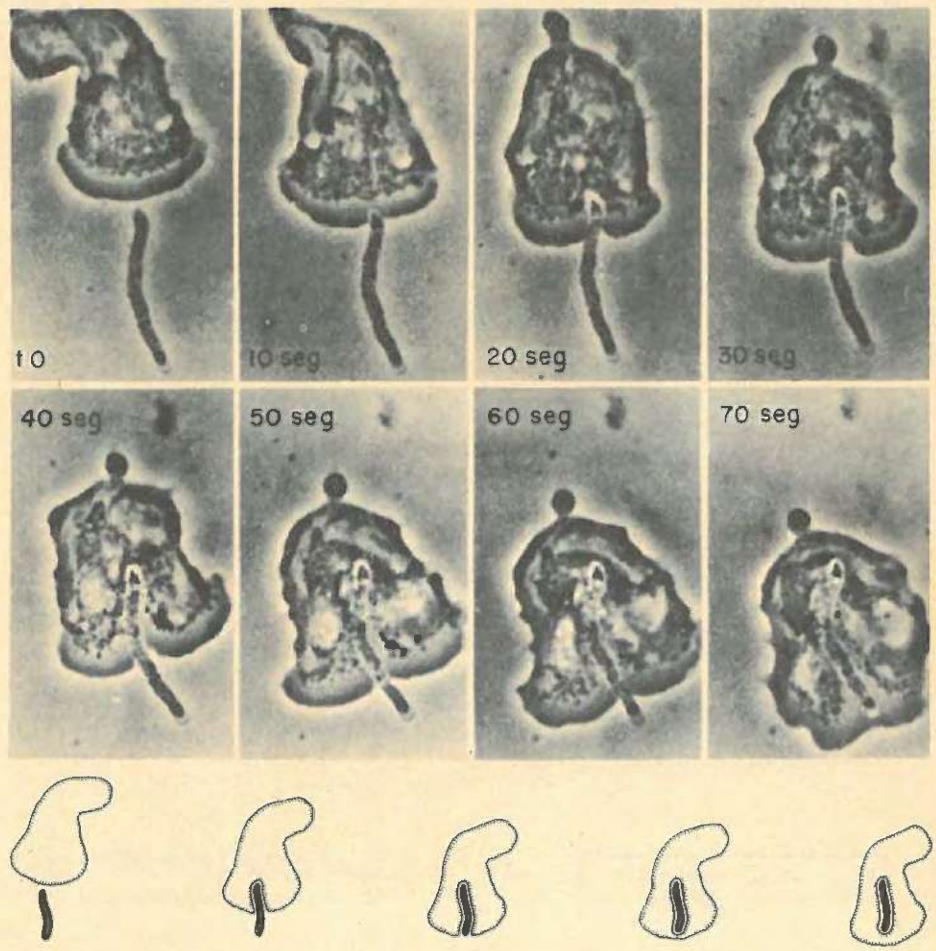


FIGURA 15-16
Pasos de una película de un neutrófilo humano que engulle una bacteria. La parte inferior presenta el proceso en forma esquemática. (*De R. J. Dubos y J. G. Hirsch, "Bacterial y Mycotic Infections of Man", 4a. ed., J. B. Lippincoll Company, Philadelphia, 1965*).

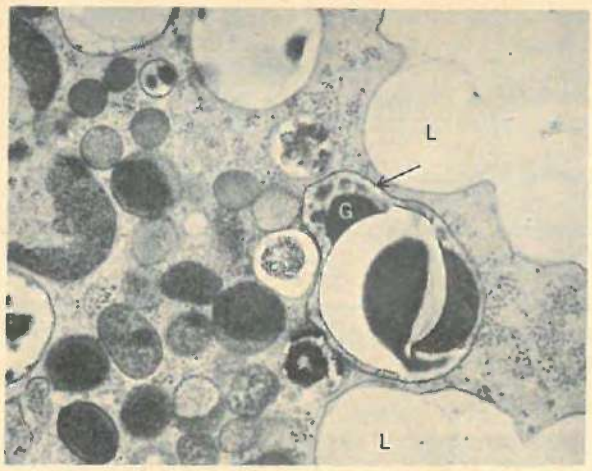


FIGURA 15-17

Micrografía electrónica de un granulocito de conejo después de la incubación con partículas de látex. (L). La membrana del gránulo se ha fusionado con la membrana que rodea la partícula de látex (flecha) y los contenidos granulares (G) se están descargando en la vacuola. [*(De D. Zucker-Franklin, Seminars Hematol.*, 5:109, (1968.)]

órganos específicos (por ejemplo, la regeneración ocurre en la piel y el hígado, pero no en el músculo ni en el sistema nervioso central; los dos últimos tejidos son incapaces de división celular en los adultos). Además, los fibroblastos del área se dividen rápidamente, y empiezan a secretar grandes cantidades de colágeno, el cual dota el área de gran fuerza de tensión.

El resultado final puede ser la reparación completa (con o sin cicatriz), la formación de *absceso*, o la formación de *granuloma*. Un absceso es básicamente un saco de pus (microbios, leucocitos, y detritus licuefacto) circundado de fibroblastos y colágeno. Tal cosa ocurre cuando la destrucción tisular es muy grave y cuando no se logran destruir, sino sólo contener, los microbios. Cuando se llega a esta etapa debe drenarse el absceso porque por su cuenta no se resuelve.

Un granuloma se presenta cuando la inflamación ha sido causada por ciertos microbios (tales como las bacterias que causan la tuberculosis) que son engullidos por los fagocitos pero permanecen vivos dentro de ellos. Ocurre también cuando el agente inflamatorio es una sustancia no-microbiana que no puede ser digerida por los fagocitos. El granuloma consta de numerosos estratos de células de tipo de fagocito, entre las cuales las centrales contienen el material irritante. De ordinario, todo el conjunto está rodeado de una cápsula fibrosa. De esta manera, una persona puede albergar dentro de su cuerpo, durante muchos años, bacterias vivas productoras de tuberculosis, sin que se presenten efectos nocivos mientras los microbios permanezcan encerrados dentro del granuloma y no tengan posibilidad de escapar.

Manifestaciones sistémicas de inflamación Hasta aquí hemos descrito la respuesta inflamatoria local. ¿Cuáles son las respuestas sistémicas y generales del organismo? Probablemente la señal sistémica más común y sorprendente de la lesión es la fiebre. La sustancia principalmente responsable de la reinstalación del termostato hipotalámico, como se explicó en el Capítulo 13, es una proteína liberada por los neutrófilos (y quizás por otras células) que participan en la respuesta

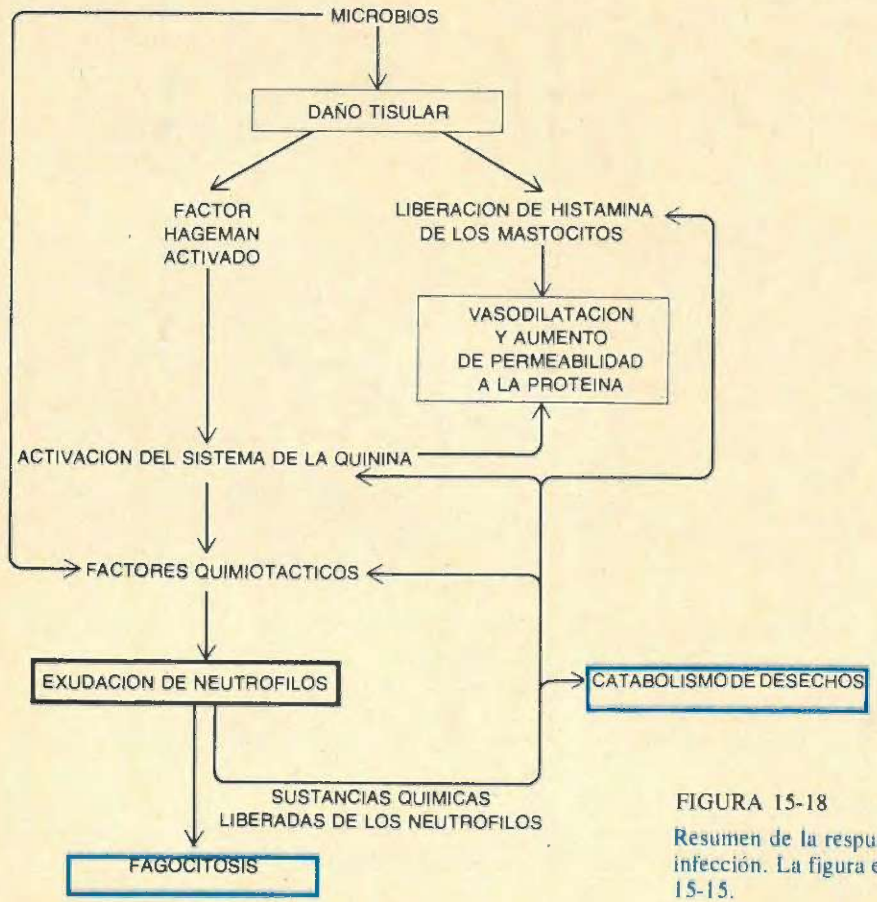


FIGURA 15-18

Resumen de la respuesta inflamatoria local no-específica a la infección. La figura es una mezcla de las Figuras 15-13, 15-12 y 15-15.

inflamatoria. Cuando un animal tratado previamente con una droga que elimine la mayor parte de sus neutrófilos adquiere una infección bacteriana, a duras penas se eleva su temperatura corporal. Se desconoce el mecanismo que estimula la síntesis y liberación de este pirógeno por parte de los neutrófilos. Aunque esta teoría unitaria de la fiebre puede explicar la mayor parte de los descubrimientos experimentales, es también muy probable que ciertas proteínas liberadas por las bacterias mismas actúen directamente en el cerebro para causar la fiebre. El extracto de estas bacterias, inyectado en forma directa en el líquido cerebroespinal, induce rápidamente la fiebre. Se cree, sin embargo, actualmente que el efecto principal de tales toxinas bacterianas consiste en lesionar los neutrófilos, liberando así en la sangre o linfa el pirógeno de éstos. Se esperaría que la fiebre, dada su concomitancia consistente respecto de la infección, desempeñara algún papel protector importante; hasta hoy, sin embargo, es poca la evidencia de que una temperatura corporal elevada amplíe la resistencia del cuerpo. Por el contrario, la fiebre puede ser completamente lesiva, y en especial sus efectos en el funcionamiento del sistema nervioso central; y no son raras las convulsiones cuando a los niños pequeños les sube mucho la fiebre. Más aún, la temperatura corporal elevada, al aumentar las tasas de todas las reacciones químicas, ocasiona una carga mayor en el sistema circulatorio y en los tejidos implicados generalmente en el metabolismo.

Otra manifestación sistémica de muchas enfermedades bacterianas es la *leucocitosis*, o aumento considerable en la síntesis y liberación de neutrófilos por parte de la médula ósea. Por el contrario, las infecciones virales frecuentemente se asocian con la disminución de neutrófilos. Se desconocen los factores que controlan estos fenónemos.

Con pocas excepciones específicas, no sabemos cuál sea el responsable de malestar general, dolor, y debilidad que tan frecuentemente acompañan la infección. Nuestra ignorancia se extiende aun a los síntomas más evidentes tales como la pérdida del apetito. Se espera que esta importante y prometedora área general atraiga a un mayor número de investigadores en el futuro.

Interferón

Se trata de un mecanismo de defensa no-específico contra la infección viral. Es una proteína que inhibe el crecimiento y replicación viral, y puede ser producida por diferentes tipos celulares del cuerpo en respuesta a una infección viral de una célula específica. Su producción (o falta de producción) puede entenderse por los principios básicos de la síntesis proteica (Capítulo 4). Cuando no hay virus dentro de la célula anfitriona, existe el potencial para la síntesis de interferones, pero ésta se encuentra inhibida. La entrada de un virus a la célula elimina en cierta manera el represor, induciendo así la síntesis de interferones por parte de los mecanismos ordinarios del DNA-RNA y ribosomáticos. El inductor (o depresor) puede muy bien ser el ácido nucleico viral. Una vez sintetizado, el interferón puede abandonar la célula, entrar a la circulación, y ser tomado por otra célula, a pesar del hecho de ser una proteína. En el plasma (y en las secreciones epiteliales) se encuentra siempre cierta cantidad de interferón, pero durante la infección viral se presenta un aumento considerable.

El interferón, como ya se dijo, no es específico; todos los virus inducen el mismo tipo de síntesis de interferón, y éste a su vez puede inhibir la multiplicación de muchos virus diferentes. Otras cuantas propiedades del interferón difieren de las que se observan en los anticuerpos (cuya descripción viene más adelante), y le confieren gran valor de adaptación. (*1*) El sistema es de reacción rápida, iniciándose la síntesis de interferón pocas horas después de la aparición de una infección viral. Es un momento en que la formación de anticuerpos está apenas iniciándose, particularmente si se trata de una primera infección. (*2*) Los anticuerpos no pueden entrar a las células humanas intactas, de tal manera que un virus, después de lograr la entrada a la célula anfitriona, queda a salvo de un ataque de anticuerpos; por el contrario, las funciones del interferón dentro de la célula infectada previenen el crecimiento ulterior, y la multiplicación del virus de una célula a otra. No es imposible que, en un futuro próximo, los médicos administren interferón a los pacientes aquejados de enfermedades virales a fin de ampliar su resistencia.

Respuestas inmunológicas específicas

En lo que al sistema inmunológico específico se refiere, existen dos partes: una en que intervienen los anticuerpos secretados por determinada población de células linfoides, y otra en que media directamente una segunda población diferente de linfocitos. Las dos poblaciones celulares se han denominado *células B* y *células T*, respectivamente, por razones que se relacionan con la forma en que se desenvuelve su vida.

Todos los linfocitos provienen originariamente de precursores ubicados en la médula ósea. Después de su liberación por parte de dicha médula (Figura 15-19), las células destinadas a ser células T viajan al timo (de donde el nombre de células T), el cual de alguna manera las capacita para diferenciarse y madurar hasta convertirse en células capaces de realizar las actividades asociadas con la inmunidad de mediación celular. Las células T abandonan luego el timo y se ubican en los nódulos linfáticos y otros tejidos linfoides, pero el timo continúa influyendo en ellas por medio de una hormona que secretan sus células epiteliales. Aunque la mayor parte de esta actividad ocurre con anterioridad a la pubertad cuando el timo se halla en el apogeo de su tamaño y actividad, la mayoría de las células T goza de una vida realmente larga, de tal manera que la extracción del timo durante la vida adulta tiene poco efecto en la resistencia de una persona.

Por el contrario, las células B no entran al timo después de su liberación por parte de la médula ósea. En el pollo, ellas entran a un órgano grastrointestinal, conocido como bolsa de Fabricio (de donde el nombre de células B), la cual las capacita para diferenciarse en células productoras de anticuerpos. De la bolsa, ellas emigran luego a los ganglios linfáticos y otros tejidos linfoides (Figura 15-19). Los seres humanos no tienen dicha bolsa y no existe aún certeza en relación con el órgano que desempeña su función (por tal razón se ha mantenido el nombre de células B). Debe quedar claro, de todos

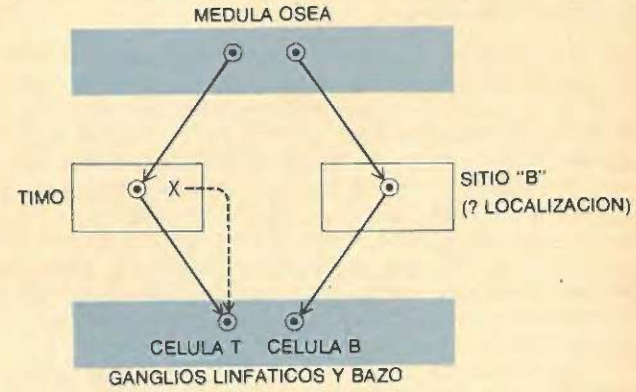


FIGURA 15-19
Vida de las células B y T.

modos, que la destinación de un linfocito recientemente sintetizado y liberado por parte de la médula ósea a funcionar como célula T (inmunidad de mediación celular), o como célula B (inmunidad humoral), depende de su paso a través del timo o de su contraparte humana de la bolsa.

El microscopio electrónico de barrido ha posibilitado ya una diferenciación estructural entre los dos tipos de linfocitos (Figura 15-20). Las células B tienen en su superficie muchas proyecciones de apariencia de dedo, mientras son pocas las que poseen las células T. En las muestras de sangre tomadas a personas de buena salud, alrededor del 20 por ciento de los linfocitos son células B, y el resto, células T.

En general, las células B y las células T desempeñan funciones diferentes. Las células B confieren, mediante sus anticuerpos secretados, resistencia de inmunología específica contra la mayoría de las bacterias. Las células T son los transportadores principales de la inmunología específica contra los hongos, virus, parásitos, y las pocas bacterias que, para salvarse, han de vivir dentro de las células. Las células T median asimismo en la destrucción de las células cancerosas y en el rechazo de los trasplantes de tejidos sólidos. La división del trabajo entre las dos poblaciones celulares se demuestra claramente mediante las siguientes observaciones clínicas: los pacientes, cuyas células B son deficientes, producen pocos anticuerpos y son de extremada sensibilidad a la infección de la mayoría de las bacterias. Son, sin embargo, de resistencia considerable a la infección de invasores no-bacterianos y bacterias intracelulares. Más aún, son capaces de rechazar injertos de tejido sólido, de manera más o menos corriente. Por el contrario, otros pacientes que poseen las típicas células B pero carecen de células T pueden secretar anticuerpos en forma normal, y presentan exactamente el patrón contrario; su capacidad de tolerar los injertos es sobremanera sorprendente. Más todavía, estos pacientes presentan una incidencia mucho más alta de cáncer que la población normal o que los pacientes deficientes de anticuerpos y células B.

En la explicación que sigue luego, destacamos la separación de funciones de la inmunidad humoral (células B) y de la inmunidad de mediación celular (células T). Se está clarificando, sin embargo, rápidamente que no es segura una separación completa. En formas que aún no se comprenden bien, las células B y las células T influyen mutuamente en la respectiva actividad, de manera tanto sinérgica como inhibitoria. Tales interacciones demostrarán, por cierto, ser de gran importancia, pero nos abstenemos de explicarlas con amplitud de detalles, dada la escasez de información bien definida.

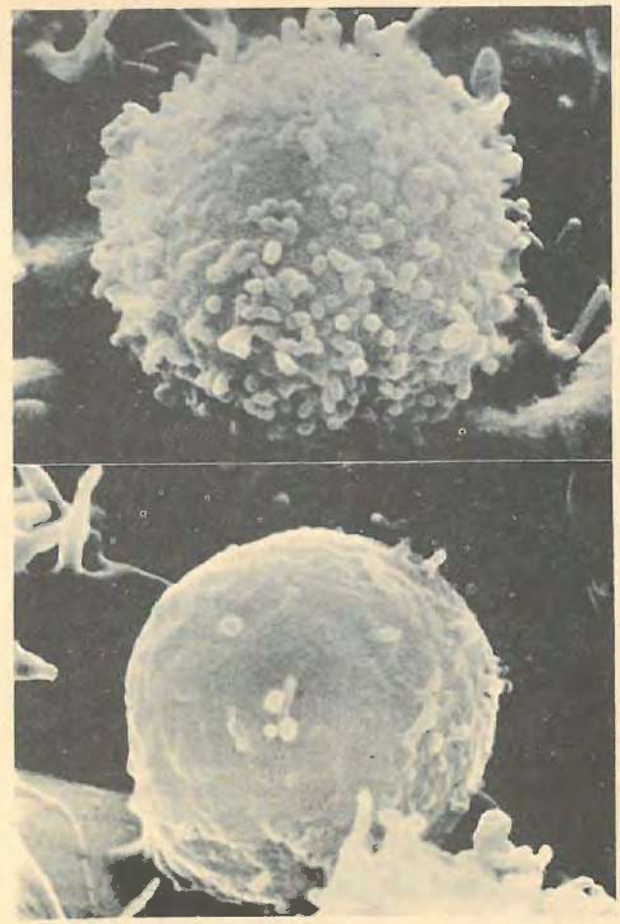


FIGURA 15-20
Micrografías electrónicas de las células B (*arriba*) y T (*abajo*). (*Cortesía de Robert A. Good, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.*)

Antígenos y anticuerpos

Un *anticuerpo* es una proteína especializada capaz de combinarse químicamente con el antígeno específico que estimuló su producción. Y a la inversa, los antígenos son sustancias que inducen la síntesis de anticuerpos con los cuales pueden luego combinarse en forma específica. En la definición es esencial el término "específicamente" dado que una sustancia antigénica reacciona sólo con el tipo de anticuerpos provocados por su propia clase de molécula o por otra de marcada relación. La especificidad se relaciona pues con la estructura química del antígeno y su anticuerpo. Se aplica probablemente la misma analogía de cerradura y llave que se utilizó para exponer la combinación enzima-sustrato.

Los anticuerpos se componen todos de cadenas de polipéptidos y son idénticos, a excepción de un número relativamente reducido de aminoácidos que ocupan las primeras posiciones en las cadenas. Estas diferencias constituyen la especificidad del anticuerpo. La estructura tridimensional que estos aminoácidos dan a la extremidad de las cadenas le permite al anticuerpo reconocer la estructura complementaria del antígeno y combinarse con él.

Los anticuerpos pertenecen en su totalidad a la familia de las proteínas conocidas como globulinas gama, y reciben asimismo la denominación de inmunoglobulinas. Pueden subdividirse ulteriormente en cinco clases, según las diferencias de estructura química y función biológica. Su designación se hace mediante las letras G, A, M, D, y E que se colocan después del símbolo Ig (el cual significa inmunoglobulina). Los anticuerpos IgG e IgM suministran la mayor parte de la inmunidad específica contra los microbios infecciosos. La otra clase de que tendremos que ocuparnos ampliamente es la IgE, porque estos anticuerpos median en ciertas respuestas alérgicas. Los anticuerpos IgA son producidos por el tejido linfoide que tapiza los tractos GI, respiratorio y genitourinario, y ejercen sus actividades principales en las secreciones de estos tractos. En la actualidad es incierta la función de la clase IgD.

Dado que un determinante esencial de la capacidad antigénica es el tamaño (la mayoría de los antígenos son de pesos moleculares que pasan de los 10.000), muchas sustancias químicas inyectadas en el cuerpo no inducen formación de anticuerpos. Muchas moléculas más pequeñas actúan, sin embargo, como antígenos después de adherir a una de las proteínas del anfitrión, formando así un complejo suficientemente grande para inducir la formación de anticuerpos (Figura 15-21A). Con anticuerpos inducidos por otro antígeno,

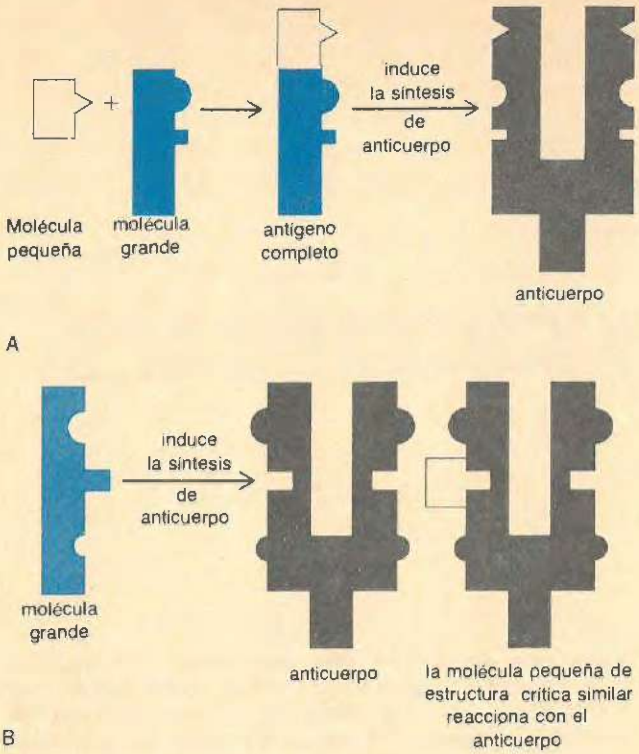


FIGURA 15-21

Mecanismos mediante los cuales una molécula pequeña puede formar un complejo antígeno-anticuerpo. Solamente en el caso *A* la molécula pequeña juega su papel en la inducción de un anticuerpo.

pueden asimismo combinarse otras sustancias de bajo peso molecular, incapaces de inducir la síntesis de anticuerpos a causa de su tamaño reducido; en tales casos, la unidad estructural del gran antígeno auténtico que fue crítico en el proceso de inducción debe haber sido similar o idéntico al de la molécula pequeña (Figura 15-21B). Estos dos últimos fenómenos explican la razón de que muchas moléculas pequeñas puedan causar ataques alérgicos.

Los antígenos de que más nos ocuparemos ocurren en la superficie de los microbios o son productos microbianos, tales como las toxinas bacterianas. Sin embargo, los elementos de casi cualquier célula o molécula extraña que de ordinario no se encuentra en el cuerpo, por ejemplo, la penicilina, pueden actuar como antígenos. Aún los elementos normales del cuerpo pueden, por cierto, inducir la formación de anticuerpos, en circunstancias poco comunes. Una vez formados, los anticuerpos (cuyo mecanismo se explicará en una sección posterior) son liberados en la sangre, llegan al sitio donde se encuentra el antígeno, y se combinan con él.

Funciones de los anticuerpos

Activación del sistema complementario En una sección anterior describimos la forma en que una respuesta inflamatoria local es inducida en forma no-específica por cualquier lesión tisular. Veremos ahora que la presencia de los complejos antígeno-anticuerpo desencadena eventos que amplían profundamente la respuesta inflamatoria. En otros términos, la función principal de los mecanismos inmunológicos humorales es la de ampliar y hacer más eficiente la respuesta inflamatoria y la eliminación celular ya iniciada de manera no-específica por parte de los invasores. De esta manera, la vasodilatación, el aumento de permeabilidad vascular a la proteína, la exudación de neutrófilos, y la fagocitosis, son en su totalidad objeto de ampliación considerable; además, como veremos, los microbios pueden ser destruidos sin que preceda la fagocitosis.

¿En qué forma amplía la inflamación la presencia de los complejos antígeno-anticuerpo? Existen varios mecanismos, pero el más importante de ellos comprende el sistema del *complemento*. Es un ejemplo más (fuera de los sistemas de coagulación, plasmina, y quinina) de un "sistema" que consta de un grupo de proteínas plasmáticas que normalmente circulan en la sangre, en estado inactivo; con la activación de la primera proteína del grupo, ocurre una cascada secuencial en que, a partir de los precursores inactivos, se generan las moléculas activas. Los activadores del paso inicial de la secuencia del complemento son complejos antígeno-anticuerpo, aunque en la actualidad no se conoce la forma en que el evento ocurre. Los elementos activos del complemento, generados en la secuencia, actúan luego como mediadores (Figura 15-22) para la ampliación de los diversos aspectos de la respuesta inflamatoria en el sistema del complemento (hay once proteínas que median en efectos diferentes, pero nos referiremos al grupo con la denominación colectiva de "complemento").

Al ser activadas, algunas de las proteínas del complemento amplían la vasodilatación y el aumento de permeabilidad mediante efectos directos en la vasculatura, estimulando asimismo la liberación de histamina por parte de los mastocitos y plaquetas, y por medio de la activación de la calicreína plasmática. Facilitan también la exudación de neutrófilos actuando como agentes quimiotácticos poderosos. Otros elementos del complemento amplían la fagocitosis envolviendo el microbio y permitiéndole en alguna forma al fagocito una posibilidad mejor de apoderarse de él. Esta es una función particularmente importante porque muchas bacterias virulentas tienen una gruesa cápsula de polisacáridos que resiste fuertemente al engullimiento por parte de los fagocitos[1]. El complemento actúa pues a manera de *sistema de ampliación* repecto de la inflamación. Una vez activado por la presencia de los complejos antígeno-anticuerpo, se convierte en el mediador individual más importante de la respuesta inflamatoria local.

Más aún, ciertas proteínas del complemento median todavía en otro efecto que de ordinario no es parte de la respuesta inflamatoria básica no-específica: la eliminación directa de los microbios sin fagocitosis previa. El complemento actúa aparentemente como una enzima que se combina con la superficie de los microbios y cataliza la degradación de la estructura lípida de las paredes, haciendo así permeable el microbio y causándole la muerte (lo cual difiere en un todo de la otra acción del complemento en las paredes celulares, a consecuencia de la cual se amplía la fagocitosis). Estos elementos del complemento se combinan únicamente con las células a las cuales el anticuerpo está ya adherido; se dice pues que el anticuerpo "fija" el complemento a la superficie celular.

Debe destacarse que la especificidad en todas estas respuestas reside en los antígenos y anticuerpos, no en el complemento. Este es activado casi por cualquier complejo de antígenos y anticuerpos (por lo menos cuando el anticuerpo es de la clase IgG o IgM). En otros términos, hay sólo un conjunto de moléculas complementarias, y una vez activadas, hacen esencialmente lo mismo, sin que cuente la identidad

[1] La activación del complemento no es el único mecanismo mediante el cual los complejos antígeno-anticuerpo amplían la fagocitosis. La mera presencia del solo anticuerpo tiene cierto efecto de ampliación.

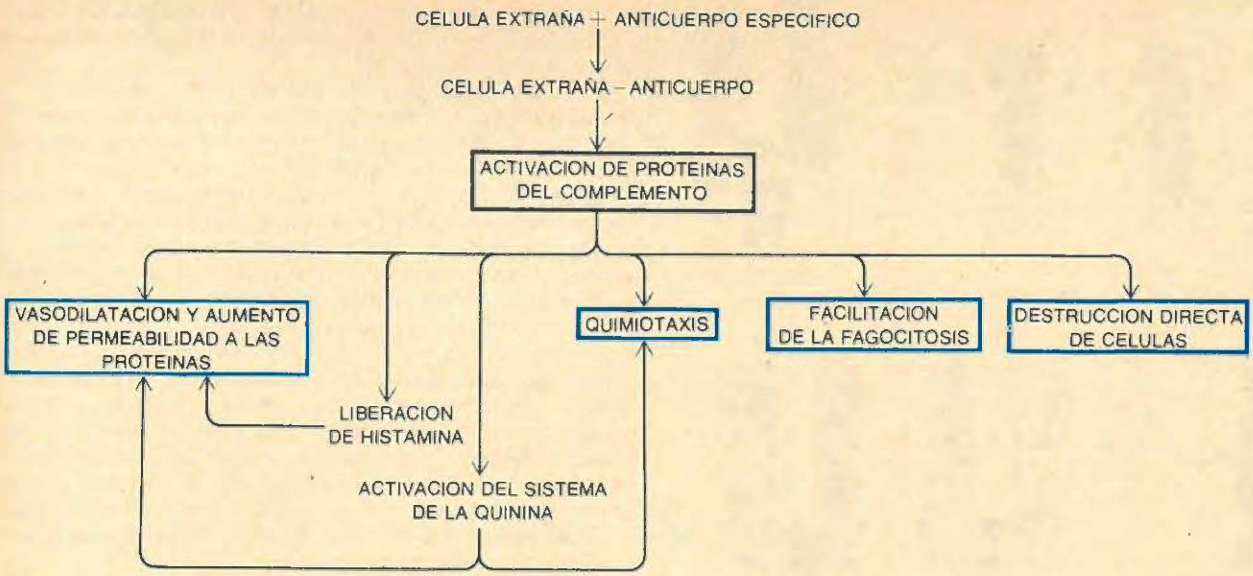


FIGURA 15-22
Funciones del complemento. Nótese cómo algunas de estas acciones amplían la respuesta inflamatoria no-específica, ilustrada en la Figura 15-18.

específica del invasor. Son altamente específicas, por el contrario, la formación de anticuerpos para los antígenos del invasor y su combinación subsiguiente. La función de los anticuerpos es la de identificar (o sea "marcar") como extrañas las células invasoras (combinándose con los antígenos específicos de los anticuerpos que se encuentran en la superficie de las células) y la de activar el sistema del complemento, el cual media luego en el ataque real. La función de "identificación" de los anticuerpos sirve para "guiar" aquellos elementos del complemento que facilitan la fagocitosis o matan directamente los microbios; es decir, los anticuerpos deben garantizar que estos elementos del complemento se combinen solamente con las células invasoras y no en forma aleatoria con las propias células del cuerpo (de otra manera, éstas podrían ser víctimas de los fagocitos u objeto de destrucción). En cierta forma, la presencia del anticuerpo combinado con el antígeno en la superficie de la célula invasora permite que el complemento se combine asimismo con los sitios superficiales y ejerza sus efectos.

Hasta hace muy poco tiempo, se creía que los complejos antígeno-anticuerpo eran los únicos activadores del sistema complementario. La evidencia actual indica, sin embargo, que el caso puede ser diferente y ha abierto el camino a la posibilidad importante de que el sistema del complemento participe en la respuesta inflamatoria y eliminación de las células en cierta variedad de estados normales y patológicos, aun en ausencia de complejos antígeno-anticuerpo. La evaluación de la importancia fisiológica de los activadores no-específicos del complemento debe esperar investigaciones ulteriores. Una de las posibilidades más interesantes es la de que el factor de Hageman, anteriormente explicado, active quizás el sistema del complemento, como también los sistemas de coagulación, plasmina, y quinina.

Para resumir, el complemento desempeña varias funciones importantes para la inmunidad: (*1*) ampliación de toda la respuesta inflamatoria local cuya culminación es la fagocitosis; (2) eliminación directa de los microorganismos sin que preceda la fagocitosis.

Neutralización directa de las toxinas bacterianas y de los virus Las toxinas bacterianas y ciertos elementos virales actúan como antígenos para inducir la producción de anticuerpos específicos. Estos se combinan luego químicamente con las toxinas y los virus a fin de neutralizarlos. La neutralización en relación con un virus significa que el anticuerpo combinado previene en cierta forma la adhesión del virus a las membranas de la célula anfitriona, impidiendo así la entrada del virus a la célula. Dado que los virus son necesariamente parásitos intracelulares, esto es, que pueden vivir sólo en las células de la anfitriona, el anticuerpo mata el virus indirectamente cortándole el acceso a las posibles células anfitrionas. En forma similar, los anticuerpos neutralizan las toxinas bacterianas al combinarse químicamente con ellas, impidiendo así la interacción de la toxina con los sitios susceptibles de la membrana celular. Los anticuerpos tienen generalmente más de un sitio potencial para la combinación con el antígeno, de tal manera que se forma un agregado, o cadena, de complejos (Figura 15-23) antígeno-anticuerpo, que luego es víctima de los fagocitos.

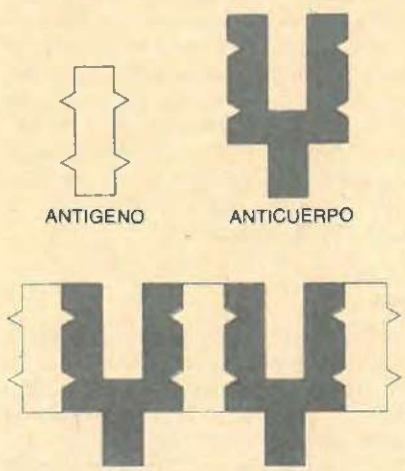


FIGURA 15-23
Complejo entrelazado de antígenos y anticuerpos. Este tipo de cadena, o aglutinación, puede formarse dado que los anticuerpos tienen más de un sitio potencial para combinarse con el antígeno.

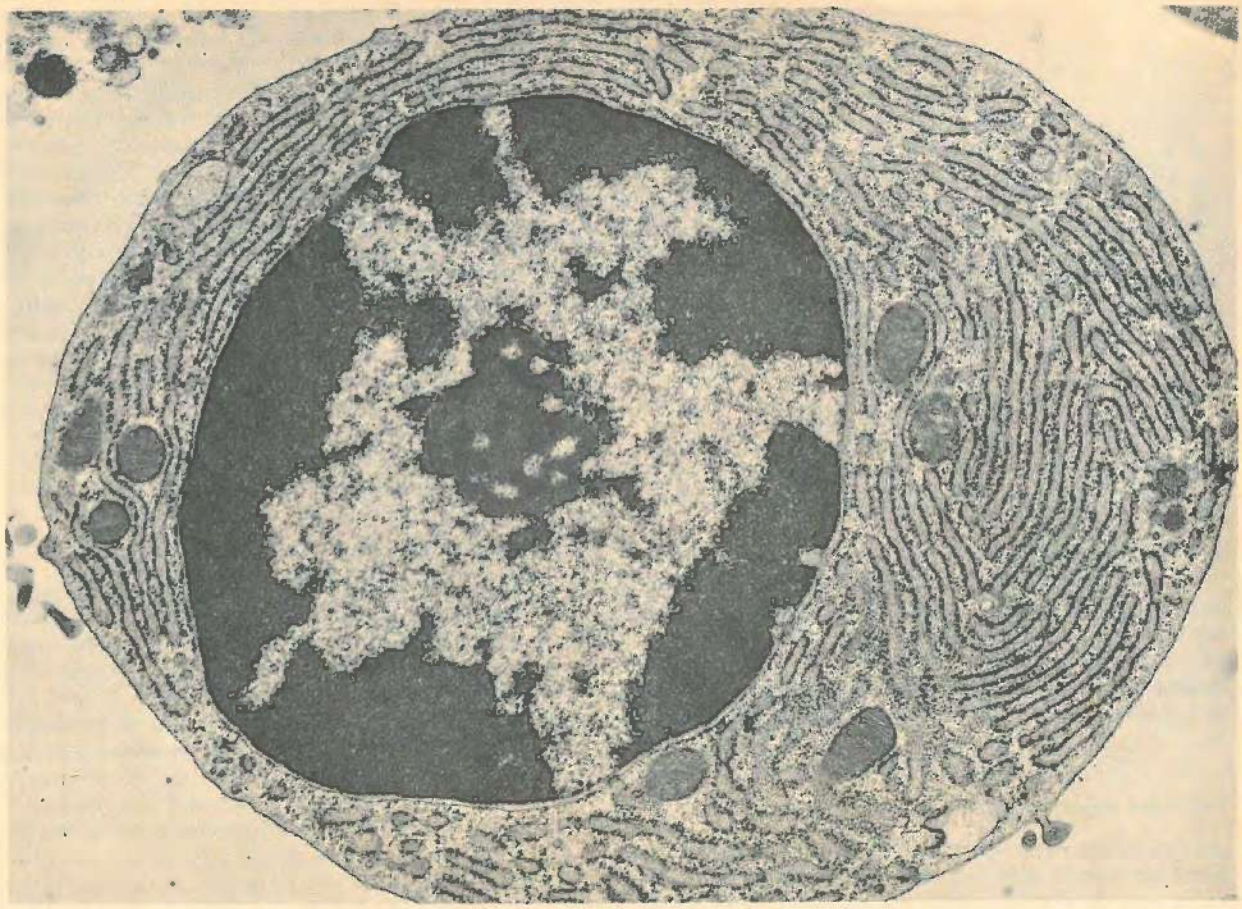


FIGURA 15-24
Micrografía electrónica de un plasmocito de curí (conejillo de Indias). Nótese el extenso retículo endoplasmático. (*De W. Bloom y D. W. Fawcett, "A Textbook of Histology", 9a. ed., W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1968.*)

Producción de anticuerpos

Cuando un antígeno extraño llega a los ganglios linfáticos, bazo, o placas linfoides de los tapizados epiteliales del cuerpo, desencadena la síntesis de anticuerpos. El antígeno puede llegar al bazo a través de la sangre pero mucho más comúnmente es llevado de su sitio de entrada a los ganglios linfáticos por la vía linfática. Allí estimula una parte muy reducida de los linfocitos B para que sufran una rápida división celular, cuyo producto se diferencia pronto en células plasmáticas que son las productoras activas de los anticuerpos. El aspecto más sorprendente de esta transformación es una notable expansión del citoplasma, el cual consta casi enteramente del tipo granular de retículo endoplasmático (Figura 15-24) propio de otras células que elaboran proteína para exportar; después de la síntesis, los anticuerpos son liberados en la sangre o en la linfa. La descendencia de las células B que no se diferencia completamente en células plasmáticas, constituye la "memoria" del hecho, lista a responder con mayor rapidez y fuerza en caso de reaparición del antígeno en alguna ocasión posterior.

Afirmamos, obsérvese bien, que únicamente una parte reducida del total de células B responde a cualquier antígeno dado. Puede demostrarse asimismo que los diferentes antígenos estimulan poblaciones completamente diferentes (*clonas*) de células B. Esto obedece a que las células de cualquier clona linfocítica (y los plasmocitos a que da lugar) son capaces de secretar sólo un tipo de anticuerpo. Esta limitada capacidad sintética fue determinada probablemente por mutaciones aleatorias (durante la vida embrionaria) de los genes que codifican los aminoácidos variables en las partes terminales de las cadenas de los anticuerpos. Según esta teoría clonal, los diversos antígenos no dirigen una célula individual a la producción de anticuerpos diferentes; cada antígeno específico desencadena la actividad en la clona de células ya predeterminada a la secreción exclusiva del anticuerpo específico de ese antígeno. El antígeno selecciona esta clona determinada, y no otra, porque la célula B despliega en su superficie las moléculas del anticuerpo que es capaz de producir. Estos anticuerpos superficiales actúan como sitios receptores con los cuales el antígeno puede combinarse, desencadenando así todo el proceso divisorio, diferenciación, y secreción de anticuerpos de que ya se habló. La implicación desconcertante pero estadísticamente posible es la de que deben existir millones de clonas diferentes, una por cada uno de los antígenos posibles que un individuo *pudiera* encontrar durante su vida.

Al concluir esta sección acerca de la síntesis de los anticuerpos, debe advertirse que la interacción entre el antígeno y el sitio receptor de las células B debe ser considerablemente más compleja de lo que se explicó anteriormente, porque parece claro que los macrófagos desempeñan también un

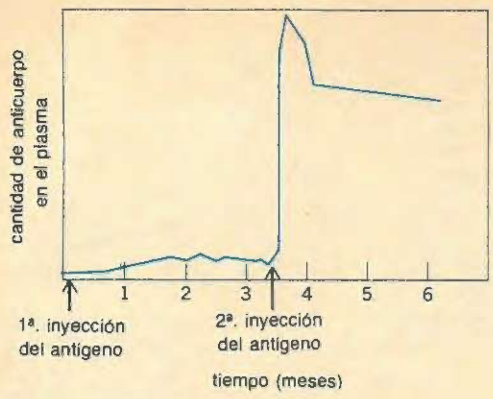


FIGURA 15-25
Tasa de producción de anticuerpo después del contacto inicial con un antígeno y un contacto posterior con el mismo antígeno.

papel crucial. Durante la activación de las células B por parte de los antígenos ocurre una aglomeración de macrófagos alrededor de la clona pertinente de células B. Es probable que los macrófagos procesen el antígeno de tal manera que le permitan activar los sitios receptores, pero no se conoce la realidad de tales eventos. Para la síntesis de ciertos anticuerpos posiblemente se requiere alguna cooperación de las células T.

Inmunidad activa y pasiva

Hemos estado exponiendo la formación de los anticuerpos sin tener en cuenta el curso de los eventos en el tiempo. La respuesta de la maquinaria productora de anticuerpos a la invasión por parte de un antígeno extraño varía enormemente según haya habido una exposición anterior a ese antígeno. La respuesta de los anticuerpos al primer contacto con un antígeno microbiano ocurre lentamente en un lapso de varios días, mientras permanece por largos períodos de tiempo algún anticuerpo circulante, pero una infección subsiguiente provoca una descarga inmediata y acentuada de anticuerpos específicos (Figura 15-25). Es evidente que este tipo de "memoria" aumenta en gran manera la resistencia cuando se presenta una infección subsiguiente con determinado microorganismo. Tal resistencia producida por el contacto real con microorganismos y sus toxinas u otros elementos antigénicos, se denomina *inmunidad activa*. Antes de los tiempos modernos, la única manera de desarrollar la inmunidad activa consistía en sufrir realmente una infección, pero hoy se utiliza cierta variedad de técnicas médicas, o sea, la inyección de vacunas o derivados microbianos. El material que propiamente se inyecta pueden ser cantidades pequeñas de microbios vivos o debilitados, por ejemplo, la vacuna del polio, cantidades reducidas de toxinas, o materiales antigénicos inofensivos derivados del microorganismo o de su toxina. El principio general es siempre el mismo: la exposición del cuerpo al agente origina la inducción de la maquinaria sintetizadora de anticuerpos requerida para la respuesta rápida y efectiva a la posible infección futura por parte de determinado organismo. Debe advertirse, sin embargo, que no todos los microorganismos inducen la inmunidad activa. Respecto de muchos microorganismos no se presenta en la respuesta de los anticuerpos el elemento de la memoria, y la formación de anticuerpos sigue el mismo curso temporal sea cual fuere la frecuencia con que el cuerpo se ha infectado con determinado microorganismo.

Un segundo tipo de inmunidad conocida como *inmunidad pasiva*, es simplemente la transferencia directa de anticuerpos de formación activa de una persona (o animal) a otra, recibiendo ésta de ese modo anticuerpos preformados. Este intercambio ocurre normalmente entre el feto y la madre a través de la placenta, y es una fuente importante de protección para el niño durante los primeros meses de vida cuando su propia capacidad de síntesis de anticuerpos es relativamente escasa. El mismo principio se utiliza en el campo clínico cuando a una persona se le administra la antitoxina específica o la globulina gama concentrada, por encontrarse expuesta al sarampión, hepatitis, o tétano, o estar ya sufriendo de cualquiera de tales enfermedades. La protección de esta transferencia pasiva de anticuerpos es relativamente corta, reduciéndose de ordinario a unas pocas semanas. El procedimiento no carece de peligro, dado que los anticuerpos inyectados (a menudo de origen no-humano) pueden servir en sí mismos de antígenos, al provocar la producción de anticuerpos activos por parte del receptor, y posiblemente respuestas alérgicas considerables.

Inmunidad de mediación celular

Los linfocitos T son responsables de la inmunidad de mediación celular. Con la exposición inicial a un antígeno apropiado, una clona de células T llega a "sensibilizarse" respecto de ese antígeno determinado. No está claro el mecanismo mediante el cual ocurre esto pero le da al linfocito la capacidad de liberar en forma local una batería poderosa de sustancias químicas cuando el linfocito encuentra nuevamente ese antígeno y se combina con él (el antígeno se combina con los sitios receptores de la superficie de la célula T sensibilizada). Debemos destacar una diferencia geográfica importante entre la función de las células T y la de las células B. Los anticuerpos son secretados por la descendencia de las células B localizadas en los ganglios linfáticos y otros órganos linfoides muy alejados del sitio de la invasión, y llegan a éste por la vía sanguínea; por el contrario, las células T viajan al sitio de la invasión donde, al combinarse con el antígeno, liberan sus sustancias químicas.

Como ocurre con el sistema B, algunos de los linfocitos sensibilizados (se denotan con dicho término específicamente las células T) no participan realmente en la respuesta inmunológica pero sirven de "banco de memoria" que acelera y amplía en gran manera la respuesta inmunológica si la persona llega a quedar expuesta nuevamente al antígeno específico. La inmunidad activa existe pues para las respuestas inmunológicas de mediación celular lo mismo que para las respuestas de los anticuerpos. ¿Cómo puede inducirse la inmunidad pasiva en este sistema? Esto puede hacerse mediante la administración de linfocitos sensibilizados tomados de una persona (o animal) previamente infectada.

Las sustancias químicas, liberadas cuando los linfocitos sensibilizados se combinan con el antígeno específico, matan directamente las células extrañas y actúan además como sistema de ampliación para la facilitación de la respuesta inflamatoria y la fagocitosis. Así pues, la inmunidad de mediación celular es análoga a la inmunidad humoral en cuanto sirve en gran parte para ampliar y hacer más eficientes los mecanismos de defensa no-específicos provocados ya por el material extraño. La diferencia principal consiste en que la inmunidad humoral utiliza un grupo circulante de proteínas plasmáticas (el sistema del complemento) como sistema principal de ampliación, mientras las células T literalmente producen y secretan su propio sistema químico de ampliación.

Como podría predecirse, algunas de estas sustancias químicas son factores quimiotácticos. Estos sirven para atraer al área sólo algunos neutrófilos pero una cantidad mucho

mayor de monocitos. Estos se convierten en macrófagos y empiezan su tarea de fagocitosis. Pero los linfocitos van un paso más allá: no solamente secretan factores quimiotácticos para atraer los futuros macrófagos; secretan otra sustancia que mantiene los macrófagos en el área y los estimula a una actividad fagocítica mayor (y por cierto se los denomina macrófagos "furiosos"). Además de facilitar de esta manera la eliminación de las células destinatarias, los linfocitos secretan las denominadas citotoxinas, capaces de matar directamente células destinatarias, es decir, sin que haya fagocitosis. He aquí otra analogía con el sistema del complemento, el cual puede destruir directamente las células, como también facilitar la fagocitosis.

La lista de sustancias secretadas por los linfocitos sensibilizados al ocurrir la combinación con el antígeno específico no es de manera alguna completa. Parece haber muchas otras sustancias químicas cuyas funciones se investigan en la actualidad. Por ejemplo, se sabe que el interferón es liberado en gran cantidad por estas células.

Podemos resumir ahora la interacción entre los mecanismos inmunológicos no-específicos y los específicos, en la resistencia a la infección. Cuando un microbio es encontrado por primera vez, los mecanismos de defensa no-específicos le impiden la entrada, y si la logra intentan eliminarlo por fagocitosis. Simultáneamente, los antígenos que se encuentran en material extraño inducen el desarrollo final de clonas celulares específicas capaces de la producción de anticuerpos o de respuestas inmunológicas de mediación celular, o de ambas. Si las defensas no-específicas logran el éxito rápidamente, es posible que estas respuestas inmunológicas específicas jamás desempeñen un papel importante. Si el éxito es sólo parcial, es posible que la infección persista por un tiempo suficientemente largo para que lleguen a la escena cantidades significativas de anticuerpos o de células T sensibilizadas, o de unos y otras; el anticuerpo activa su sistema químico de ampliación –o sea el complemento– que no solamente amplía la fagocitosis sino también destruye directamente las células extrañas. Las sustancias químicas liberadas por las células T sensibilizadas desempeñan funciones similares. En cualquiera de los dos casos, todos los encuentros subsiguientes con ese microbio se asociarán con la misma secuencia de eventos, con la diferencia básica de que las respuestas inmunológicas específicas se ponen en juego mucho más pronto y con mucha mayor fuerza, es decir, la persona goza de la inmunidad activa contra ese microbio.

Factores que alteran la resistencia del cuerpo a la infección

Examinemos dos afirmaciones aparentemente opuestas: (*1*) la tuberculosis es *causada* por el bacilo tuberculoso: (*2*) la tuberculosis es *causada* por la desnutrición. La primera afirmación parece más precisa en el sentido de que la enfermedad, o sea la tuberculosis, no ha de ocurrir en ausencia de infección por parte de los bacilos tuberculosos. Sabemos, sin embargo, asimismo que muchas personas albergan estas bacterias sin que nunca se les desarrolle la tuberculosis. Deben existir, por lo tanto, otros factores que perturbando el equilibrio entre el anfitrión y el microbio, permitan la invasión, la multiplicación, y la producción de síntomas. En cierto sentido, entonces, la desnutrición "causa" la tuberculosis, dado que tales son sus efectos. De hecho, no se necesita recurrir a muchos subterfugios de semántica una vez que se tiene claro que la presencia del microbio es la causa necesaria, aunque a menudo insuficiente de la enfermedad. Se hace, por lo tanto, muy importante definir aquellas influencias que determinan la capacidad del cuerpo para resistir a la infección. Aquí presentamos sólo algunos ejemplos.

La hormona cortisol se administra de ordinario en grandes dosis específicamente para inhibir la inflamación (por ejemplo, en el caso de pacientes aquejados de artritis), lo cual se realiza de maneras diferentes. Esta administración de cortisol puede ocasionalmente reducir la resistencia en medida suficiente para que ocurra una infección. Más todavía, como veremos, el cuerpo secreta normalmente grandes cantidades de cortisol cuando una persona se encuentra en estado de tensión psíquica o física; es probable que esto pueda causar reducción en la resistencia.

El estado nutricional general de una persona es asimismo extremadamente importante, pero no hay indicación alguna de que el *exceso* de vitaminas, etc., pueda incrementar la resistencia. Una enfermedad preexistente (infecciosa o noinfeccionsa) puede predisponer el cuerpo a la infección. Los diabéticos, por ejemplo, sufren de cierta propensión a numerosas infecciones, lo cual se explica al menos en parte con base en la función deficiente de los leucocitos. Muchas otras enfermedades se asocian de manera similar con la disminución de resistencia, aunque no necesariamente sobre la misma base. Más aún, cualquier lesión causada en un tejido reduce su resistencia, alterando tal vez el ambiente químico o interfiriendo su suministro sanguíneo.

En numerosos ejemplos, uno de los mecanismos básicos de resistencia es, en sí mismo, deficiente. Un caso sorprendente es el de la deficiencia congénita de la globulina gama del plasma, esto es, la falla en la síntesis de anticuerpos; estos pacientes no pueden sobrevivir sin frecuentes inyecciones intravenosas de globulina gama. Puede existir también una deficiencia mortal de complemento. Una disminución en la producción de leucocitos es asimismo una causa importante de la disminución de resistencia, como sucede por ejemplo con los pacientes a quienes se les hace el trasplante de tejido o de algún órgano, y a los cuales deben suministrarse drogas con el fin específico de inhibir el rechazo. La cantidad total de leucocitos en circulación no es necesariamente crítica; los pacientes de leucemia, por ejemplo, pueden tener cantidades tremendadas de neutrófilos o monocitos sanguíneos, pero estas células son casi todas inmaduras o incapaces de funcionar de manera normal; tales pacientes son extremadamente inclinados a la infección. La reducción de actividad funcional de los linfocitos se observa también en las personas mayores, y puede explicar la disminución de su resistencia.

Debemos mencionar finalmente el más importante de los agentes externos que empleamos para alterar la resistencia a la infección, los *antibióticos*, como lo es la penicilina. La utilización de estos agentes antibacterianos se hace posible porque son lesivos respecto de los microbios pero *relativamente* inofensivos frente a las células del cuerpo. Esta característica los distingue de los *desinfectantes*, los cuales son agentes antibacterianos de gran efectividad pero asimismo muy tóxicos para el cuerpo. El término "relativamente" es de suma importancia dado que todos los antibióticos son tóxicos en mayor o menor grado, y no deben utilizarse en forma indiscriminada. Una segunda razón para que se los utilice con cuidado la constituye el problema de la resistencia a la droga. La mayoría de las grandes poblaciones bacterianas contiene mutantes que no son sensibles a la droga, la cual los descarta por tal razón. Estos pocos son capaces de multiplicarse en grandes poblaciones resistentes a los efectos de ese determinado antibiótico. Tal vez más importante todavía es el hecho de que la resistencia puede transferirse directamente de un microbio a otro que antes carecía de resistencia, por medio de agentes químicos ("factores de resistencia") que pasan entre ellos. Una tercera razón para el uso cuidadoso de los antibióticos consiste en que estos agentes pueden en reali-

dad contribuir a una infección nueva mediante la alteración de la flora normal, de tal manera que se presenta el sobrecrecimiento de una especie resistente a los antibióticos.

Los antibióticos ejercen una amplia variedad de efectos, pero el denominador común es la interferencia de la síntesis de una o más de las macromoléculas esenciales de las bacterias. Por ejemplo, las actinomicinas pueden prevenir la síntesis del DNA y el RNA, bloqueando así la división bacteriana y la síntesis proteica. Como podría esperarse, tales antibióticos son también de alta efectividad contra los virus pero no pueden utilizarse en el hombre porque su toxicidad no es selectiva. Esto es valedero respecto de todos los antibióticos virales hasta hoy desarrollados, y carecemos aún de una terapia química antiviral efectiva.

Vigilancia inmunológica: defensa contra el cáncer

Una función importante de la inmunidad de mediación celular es la de reconocer y destruir las células cancerosas. Esto se hace posible por el hecho de que virtualmente todas las células cancerosas tienen algunos antígenos superficiales diferentes de los de otras células del cuerpo y pueden, por lo tanto, ser reconocidas como "extrañas". Es probable que el cáncer surja como resultado de la alteración genética (por parte de los virus, sustancias químicas, radiación, etc.) en las células corporales anteriormente normales. Una manifestación del cambio genético es la aparición de los nuevos antígenos superficiales. Las células T circulantes se encuentran con estas células extrañas y se sensibilizan respecto de ellas, se combinan con los antígenos de su superficie, y liberan las sustancias químicas efectoras que destruyen las células mediante los mecanismos descritos anteriormente. Se cree en la actualidad que tales transformaciones ocurren con mucha frecuencia, es decir, que podemos "adquirir el cáncer una vez por día" (según apreciaciones de un experto) pero que las células son destruidas tan pronto como surgen. Según este concepto, sólo cuando el sistema de mediación celular carece de efectividad para reconocer o para destruir las células, éstas se multiplican y producen el cáncer clínico.

En este último aspecto puede ocurrir una interacción importante entre los sistemas humoral y de mediación celular, la cual protege realmente la célula cancerosa. Acabamos de señalar que los antígenos de tumores específicos estimulan el desarrollo de linfocitos sensibilizados contra sí mismos. Simultáneamente es posible que ellos estimulen también la producción de anticuerpos circulantes (de la clase IgG) por parte de las células B. Estos anticuerpos se combinan con los sitios antigénicos de la superficie celular pero por alguna razón son incapaces de activar el complemento. Por lo tanto, el complejo antígeno-anticuerpo no causa lesión alguna a la célula cancerosa. Pero, por combinarse los anticuerpos con los antígenos de la superficie, los linfocitos sensibilizados no pueden llegar hasta los antígenos; según esto, la célula T no es estimulada a liberar sus sustancias químicas. Tales anticuerpos protectores se denominan anticuerpos "de bloqueo", y el proceso se denomina *ampliación inmunológica*. Es claro que las cantidades relativas de anticuerpo de bloqueo y células T sensibilizadas, provocadas por el estímulo antigénico, constituyen un factor importante para decidir si la célula cancerosa ha de ser o no destruida. De gran importancia potencial es el descubrimiento de que la deficiencia proteica de la dieta dificulta notablemente la producción de anticuerpos IgG, y favorece por lo tanto la destrucción de las células tumorales. ¿Favorece la ingestión abundante de proteínas el crecimiento de los tumores mediante la facilitación de la síntesis de IgG? ¿Puede controlarse desde el punto de vista médico el crecimiento de ciertos tumores mediante la restricción de determinados aminoácidos? Tales preguntas aún no respondidas y muchas otras tienen una importancia práctica evidente; es posible que una comprensión más completa de los procesos inmunológicos permita el desarrollo de armas anticancerosas efectivas.

Rechazo de los trasplantes de tejidos

El sistema inmunológico de mediación celular es asimismo responsable principalmente del reconocimiento y destrucción, esto es, del *rechazo* de los trasplantes de tejidos. En las superficies de todas las células nucleadas del organismo de un individuo se hallan las moléculas proteicas que son antigénicas, denominadas *antígenos de histocompatibilidad*. Los genes que codifican para estas proteínas son naturalmente heredados de los padres del individuo de tal manera que el grupo de antígenos de la descendencia es, en parte, similar al de los padres, pero no idéntico. Es claro que mientras más relacionadas están dos personas tanto más semejantes han de ser los antígenos, pero ninguna pareja de personas (a excepción de los mellizos iguales) posee grupos idénticos. Así pues, los antígenos de la superficie constituyen la base de la individualidad inmunológica.

Cuando el tejido se trasplanta de un individuo a otro, aquellos antígenos de la superficie que difieren de los del receptor son reconocidos como extraños y son destruidos por las células T en circulación, las cuales se sensibilizan respecto de ellos. Como en el caso de la respuesta a las células cancerosas, las células extrañas pueden estimular también la secreción de anticuerpos "de bloqueo" circulantes; si esto ocurre se amplían las posibilidades de supervivencia para el injerto. Nótese que, en inmunología, un fenómeno es deseable o indeseable según el punto de vista; el crecimiento tumoral es indeseable, mientras es deseable la facilitación del trasplante.

Algunos de los instrumentos más preciados en la reducción del rechazo del trasplante son la radiación y las drogas que matan en forma activa los linfocitos en división, y disminuyen por tal medio la población celular T. Desafortunadamente esto origina también disminución de las células B, de tal manera que se disminuye la producción de anticuerpos y el paciente se hace sobremanera susceptible a la infección. Un método de mayor discriminación, actualmente en prueba, consiste en preparar e inyectarle al receptor anticuerpos contra sus células T; de esta manera se destruirían sus células T pero no sus células B. Muchos otros instrumentos se encuentran actualmente en proceso de desarrollo, y todos ellos dependen de una buena comprensión de la fisiología básica de las respuestas inmunológicas específicas. Como podría predecirse por la sección anterior, los receptores de injertos a los cuales se les administra algún medicamento para reducir su actividad de las células T presentan aumento de tendencia a desarrollar ciertos tipos de cáncer.

En relación con el problema general del rechazo de los injertos debe confesarse que es uno de los puntos aún no resueltos en el campo de la inmunología: ¿cómo les impide el cuerpo a sus propias células la producción de anticuerpos o linfocitos sensibilizados, o sea, cómo distingue entre los propios antígenos y los ajenos? Parece que, en general, cualesquiera antígenos que se hallen presentes en la vida embrionaria y durante la vida inicial del neonato son reconocidos como propios, y contra ellos no se forman posteriormente en la vida anticuerpos ni linfocitos sensibilizados, después que han madurado los mecanismos inmunológicos específicos. Esto puede demostrarse engañando al embrión de la siguiente manera: se le inyectan a un embrión de rata durante su vida

uterina células extrañas de rata; meses más tarde cuando al ratón maduro se le hace un injerto de la misma especie extraña, no se produce el rechazo.

La generalización que acaba de establecerse es naturalmente un hecho empírico, pero en ninguna forma constituye una explicación. La evidencia actual garantiza la generalización de que el timo está, como podría predecirse, mucho más comprometido en esta "impronta" del autorreconocimiento, aunque se desconoce la forma en que esto ocurre. El punto obviamente rebasa el interés académico puesto que podríamos lograr la tolerancia de los trasplantes a condición de haber comprendido debidamente el mecanismo mediante el cual se establece la tolerancia para los propios tejidos.

Reacciones a la transfusión y tipos sanguíneos

Las reacciones a la transfusión son un ejemplo especial de rechazo de tejidos; más todavía, ilustran el hecho de que los anticuerpos más bien que las células T sensibilizadas pueden ser a veces el factor principal que conduzca a la destrucción de las células no-microbianas. Desde muy temprano se reconoció que la transfusión de sangre hecha a una persona era seguida rápidamente las más de las veces por una aglomeración y hemólisis de eritrocitos con la aparición de hemoglobina en el plasma. En caso de gravedad, se observaba asociación de ictericia, fiebre, y cierta variedad de lesiones tisulares debidas a la liberación de los contenidos de eritrocitos. Con la identificación de los antígenos superficiales de los eritrocitos, se demostró últimamente que la lesión de los glóbulos rojos era causada por la reacción de los antígenos y anticuerpos.

Entre las grandes cantidades de antígenos de la membrana de los eritrocitos, reconocemos todavía los A, B, y O, como los más importantes. Estos antígenos se heredan, particularmente los A y los B. De esta manera, un individuo dotado de los genes para A y O, o para B y O, ha de desarrollar únicamente el antígeno A o B. Según esto, los posibles tipos sanguíneos son A, B, O, y AB. Si se siguiera el patrón típico de inducción de anticuerpos, se esperaría que una persona de tipo A desarrollara anticuerpos contra las células de tipo B tan sólo si se le introdujeran en su cuerpo las células B. Sin embargo, lo que es atípico en este sistema es que, aun sin exposición inicial, la persona de tipo A tiene siempre una concentración plasmática alta de anticuerpos antiB. No se conoce la secuencia de eventos que durante la vida inicial conducen a la presencia de los denominados anticuerpos naturales en todas las personas de tipo A. De manera similar, las personas de tipo B tienen niveles altos de anticuerpos antiA; las personas de tipo AB no tienen obviamente anticuerpo antiA ni antiB; las personas de tipo O tienen ambos; los anticuerpos antiO no se encuentran generalmente en nadie.

Con esta información como base, ¿qué sucederá si a una persona de tipo A se le aplica sangre de tipo B? Hay dos incompatibilidades: (1) el anticuerpo antiB del receptor hace que las células de la transfusión sean atacadas, y (2) el anticuerpo antiA del plasma de la transfusión hace que las células del receptor sean atacadas. Esto último es por lo común de poca importancia, sin embargo, porque los anticuerpos de la transfusión quedan tan diluidos en el plasma del receptor que carecen prácticamente de eficiencia. Es la destrucción de las células de la transfusión la que produce la reacción de la transfusión. En la Tabla 15-4 se observa el rango de posibilidades. Debe ser clara la razón de que las personas de tipo O reciban frecuentemente la denominación de donadores universales, mientras las personas de tipo AB sean receptores universales. Estos términos crean, sin embargo, confusión y peligro puesto que existe una gran cantidad de antígenos de eritrocitos y de anticuerpos plasmáticos que son incompatibles, además de los de tipo ABO. La sangre del donante y del receptor deben pues aparearse cuidadosamente, a no ser que se trate de una emergencia grave.

Otro antígeno de gran importancia médica es el denominado *factor Rh* (cuyo primer estudio se hizo en el mono rhesus, de donde procede su nombre) del cual se sabe actualmente que constituye un grupo de antígenos de la membrana de los eritrocitos. El sistema Rh sigue el patrón inmunológico clásico en cuanto nadie desarrolla anticuerpos antiRh, a menos que se halle expuesto a las células de tipo Rh (denominadas generalmente células positivas Rh) de otra persona. Aunque esto puede ser un problema en una persona de Rh negativo, (o sea, que en sus células no tenga antígeno Rh) sujeta a transfusiones múltiples de sangre Rh positiva, su mayor importancia está en la relación de la madre con el feto (Figura 15-26). Cuando una madre de Rh negativo porta un feto de Rh positivo, aparentemente algunos de los eritrocitos fetales pueden cruzar las barreras placentarias hacia el interior de la circulación materna, induciéndola a sintetizar anticuerpos antiRh. Estos, a su vez, cruzan la placenta hacia el interior del feto contra cuyos eritrocitos hacen que se lance un ataque. La hemólisis resultante puede ser suficientemente grave para matar el feto o producir anemia de alto grado. Más aún, en estos niños puede originarse una lesión cerebral irreversible. Por fortuna, tan sólo un 5 por ciento aproximado de las madres de Rh negativo producen realmente anticuerpos antiRh mientras portan un bebé de Rh positivo. Más todavía el primer niño está casi siempre a salvo, y son los embarazos posteriores los que se hacen más peligrosos por razón del elemento de memoria de los mecanismos inmunológicos. Además del problema del Rh, otras incompatibilidades maternas y fetales de los eritrocitos pueden producir una imagen similar.

TABLA 15-4
Resumen de las incompatibilidades de tipo sanguíneo ABO

Receptor	Donante	Incompatible ?
A o AB	A	No
B u O	A	Sí
B o AB	B	No
A u O	B	Sí
A, B, o AB	AB	No
O	AB	Sí
A, B, AB, u O	O	No

Alergia y lesión tisular

Las respuestas inmunológicas evidentemente evolucionaron para proteger el cuerpo contra la invasión por parte de material extraño. Desafortunadamente, causan a menudo mal funcionamiento o lesión en el cuerpo mismo. El término *alergia* o *hipersensibilidad* se refiere a una reactividad adquirida frente a un antígeno, la cual puede originar lesión corporal al presentarse la exposición subsiguiente a ese determinado antígeno. Las respuestas alérgicas pueden obedecer a la activación del sistema humoral o bien del sistema de mediación celular. Hay cierta variedad de tipos de respuestas alérgicas, de las cuales describiremos sólo dos categorías: alergia atópica y enfermedad autoinmunológica.

Alergia atópica

Es el tipo que el vulgo asocia con el término alergia. Cierta parte de la población es susceptible de sensibilización por

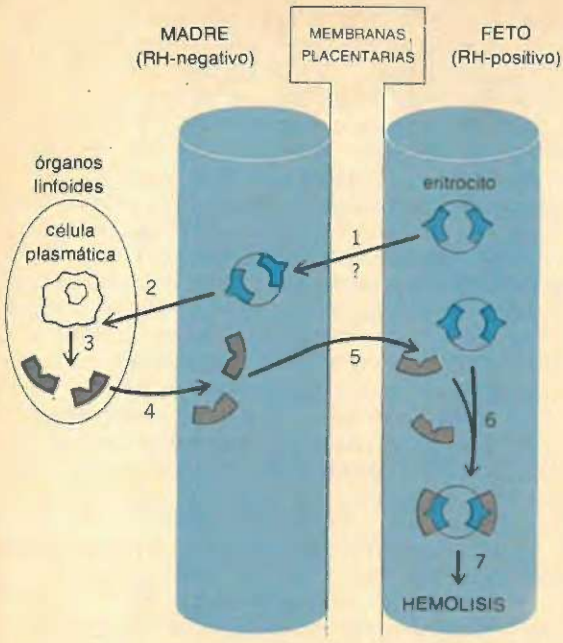


FIGURA 15-26
Secuencia de los eventos que llevan a la hemólisis de los eritrocitos fetales en la incompatibilidad de Rh entre la madre y el feto. El signo de interrogación indica el mecanismo desconocido del movimiento de eritrocitos a través de las membranas placentarias (1). El antígeno Rh induce la formación de anticuerpos por parte de las células plasmáticas de la madre (2 y 3) y estos anticuerpos entran a la sangre materna (4), y cruzan las membranas placentarias para entrar a la sangre fetal (5). Reaccionan luego (6) con los antígenos de la membrana del eritrocito con el consiguiente daño y hemólisis de la célula (7). El último paso incluye también el complemento, el cual no aparece.

parte de antígenos ambientales tales como el polen, polvos, alimentos, etc. La exposición inicial al antígeno conduce a cierta síntesis de anticuerpos, y, lo que es más importante, al depósito de la memoria que caracteriza la inmunidad activa. Con la reexposición, el antígeno provoca una respuesta más acentuada de anticuerpos. Hasta aquí no hay nada nuevo. ¿Qué es entonces lo que conduce a la lesión corporal? El hecho es que tales antígenos estimulan la producción de anticuerpos de la clase IgE, los cuales, con su liberación por parte de las células plasmáticas, circulan hacia diversas partes del cuerpo y adhieren a los mastocitos (y basófilos). Cuando el antígeno se combina luego con el IgE adherido al mastocito, el complejo desencadena, mediante mecanismos desconocidos (el complemento no se halla comprometido), una liberación de histamina y otras sustancias químicas vasoactivas de los mastocitos. Tales sustancias químicas inician luego una respuesta inflamatoria local. Así pues, los síntomas de la alergia atópica se deben a los diversos efectos de estas sustancias químicas y al sitio corporal en que ocurre la combinación antígeno-IgE-mastocito. Por ejemplo, cuando una persona previamente sensibilizada inhala polen de "ragweed", el antígeno se combina con el IgE y los mastocitos de las vías respiratorias. La histamina liberada causa aumento en la secreción de moco, incremento en el flujo sanguíneo, filtración de las proteínas, y constricción del músculo liso que tapiza las vías del aire. Siguen pues los síntomas de la congestión, fluidez nasal, estornudo, y dificultad para respirar que caracterizan la fiebre del heno.

De esta manera, los síntomas de la alergia atópica pueden localizarse en el sitio de entrada del antígeno. Sin embargo, a veces los síntomas sistémicos pueden originarse si entran a la circulación grandes cantidades de sustancias químicas vasoactivas liberadas y causan hipotensión y constricción bronquiolar acentuadas. Es posible que esta secuencia de eventos que eventualmente causan la muerte, sea provocada en ciertas personas sensibilizadas por el antígeno en una simple picadura de abeja.

Un enigma mayor para los biólogos lo constituye la naturaleza inapropiada de la mayoría de las respuestas alérgicas atópicas que son de ordinario mucho más lesivas para el cuerpo que el antígeno mismo que inicia el desencadenamiento. En otros términos, vemos claramente la naturaleza de desadaptación de las reacciones del antígeno e IgE, pero no sabemos la razón por la cual haya evolucionado un sistema tal, o sea, desconocemos la función fisiológica normal subsumida por los anticuerpos del IgE. De manera similar, se ignora por qué cierta parte de la población sea víctima de las alergias atópicas.

Como puede muy bien imaginarse, los antihistamínicos ofrecen cierto alivio en las alergias atópicas; se trata de algo incompleto, sin embargo, dado que otros agentes vasoactivos son asimismo liberados por parte de los mastocitos. En casos graves, se recurre a la capacidad antiinflamatoria de grandes dosis de cortisol. La terapia conocida como *desensibilización* presenta igualmente gran interés porque ofrece otro ejemplo de los denominados anticuerpos de bloqueo. Después de identificar el antígeno específico respecto del cual una persona es sensible, se lo inyecta frecuentemente en cantidades mínimas pero crecientes. Este procedimiento induce la síntesis de anticuerpos IgE contra el antígeno, de tal manera que cuando éste vuelve a ser descubierto en su camino normal es rodeado por estos anticuerpos IgG que le impiden combinarse con el IgE. No se origina respuesta alérgica alguna por no estar los anticuerpos IgG fijos en los mastocitos.

Enfermedad autoinmune

Debemos calificar una generalización hecha anteriormente señalando que el cuerpo produce muy a menudo anticuerpos o células sensibilizadas contra sus propios tejidos, el resultado de lo cual es la lesión o destrucción celular. En el hombre se está identificando un número cada vez mayor de enfermedades que se califican de *autoinmunes* (mejor sería decir *autoalérgicas*) por origen.

Son muchas las causas por las cuales el cuerpo no acierta a reconocer sus propias células: (*1*) los antígenos normales pueden ser alterados por la combinación con haptenos (drogas o contaminantes ambientales, por ejemplo) del ambiente externo; (*2*) la célula puede ser infectada por un virus cuyo DNA codifica para una proteína nueva (antígeno); (*3*) las mutaciones genéticas pueden producir antígenos nuevos; (*4*) el organismo puede identificar microbios cuyos antígenos se parecen tanto en su estructura a ciertos autoantígenos que los anticuerpos o linfocitos sensibilizados producidos contra estos antígenos reaccionan en forma cruzada con los autoantígenos; (*5*) aunque pudieran nos estar jamás expuestos durante la vida embrionaria a ningún órgano (¿el timo?), los elementos de ciertos tejidos deben reconocer y memorizar los autoantígenos; si más adelante aparecen en la sangre, como resultado anormal de daño tisular posterior a la lesión o infección, son tratados como extraños. Esta lista de posibilidades no es de ninguna manera completa; cualquiera que sea la causa, la falla en el autorreconocimiento hace que los mecanismos inmunes del cuerpo se tornen contra sus propios tejidos.

La descripción anterior se centra en la producción de

anticuerpos o linfocitos sensibilizados contra las propias células del cuerpo. Sin embargo, la lesión autoinmune puede producirse también de otras cuantas maneras diferentes. Una respuesta extremadamente celosa (demasiada generación de complemento o exagerada liberación de sustancias químicas por parte de las plaquetas, neutrófilos, o linfocitos sensibilizados) puede causar lesión no sólo a las células extrañas invasoras sino también a las células o membranas normales de la cercanía. Por ejemplo, si dentro de las membranas capilares hubiera de ser atrapado un complejo circulante de antígenos y anticuerpos, la generación del complemento o la liberación de las sustancias químicas en el área podría causar lesión a las membranas adyacentes. Como podría predecirse, los glomérulos renales, con su gran superficie de filtración, son blancos de primer orden para tal destrucción autoinmunológica.

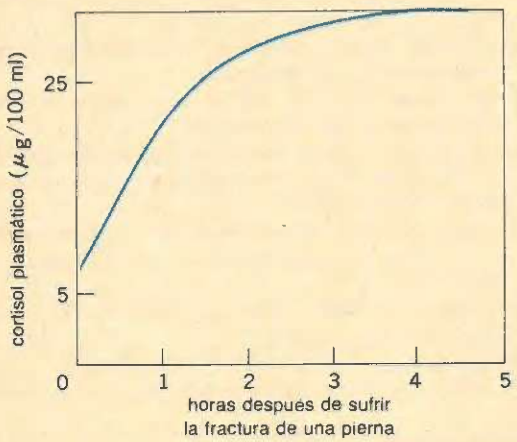


FIGURA 15-27
Efectos del trauma sobre la concentración plasmática de cortisol.

SECCION C
RESISTENCIA AL STRESS (TENSION)

Gran parte de este libro se ha ocupado de la respuesta del cuerpo a la tensión en su sentido más amplio de cambio ambiental, al cual es necesario adaptarse para conservar la salud y la vida. Así pues, cualquier cambio producido en la temperatura externa, ingestión de agua, etc., pone en movimiento los mecanismos diseñados para prevenir un cambio significativo en alguna variable fisiológica. En esta sección, sin embargo, describimos la respuesta estereotipada básica a la tensión, en el sentido más restringido de estímulos directa o potencialmente nocivos. Estos comprenden una gran cantidad de situaciones, incluyendo el trauma físico, el ejercicio intenso y prolongado, la infección, el "shock", la disminución del suministro de oxígeno, la exposición prolongada al frío, el dolor, el pánico, y otras tensiones emocionales. Es obvio que la respuesta general a la exposición al frío es muy diferente de la que provoca la infección, pero en cierto aspecto, la respuesta a todas estas situaciones es la misma: invariablemente se aumenta la secreción de cortisol (Figura 15-27); el término tensión ha llegado, por cierto, a significar cualquier evento que provoque aumento de secreción de cortisol. Se aumenta asimismo de ordinario la actividad nerviosa simpática.

Históricamente, la activación del sistema nervioso simpático fue la primera respuesta general a la tensión en ser reconocida, y se la denominó respuesta de lucha o fuga. Sólo más tarde, mediante trabajos posteriores se estableció la contribución de la respuesta de la corteza suprarrenal. En el aumento de secreción de cortisol media totalmente el sistema de hipotálamo y la hipófisis anterior (Figura 15-28), y no ocurre en animales carentes de hipófisis o lesionados en el área hipotalámica que secreta el factor liberador de la ACTH. Así, el estímulo aferente que va al hipotálamo induce la secreción del factor liberador de la ACTH, el cual es llevado por los vasos portales a la hipófisis anterior y estimula la liberación de la ACTH. Esta, a su vez, circula hacia la glándula suprarrenal y estimula la liberación de cortisol. Como se explicó en el Capítulo 7, el hipotálamo recibe el estímulo virtualmente de todas las áreas del cerebro y receptores del cuerpo, y la vía implicada en cualquier situación determinada depende de la naturaleza de la tensión; por ejemplo, las vías ascendentes de los barorreceptores arteriales llevan el impulso durante la hipotensión, mientras las vías procedentes de otros centros cerebrales median en la respuesta a la tensión emocional. La destinación es siempre la misma, a saber, la conexión sináptica con las neuronas hipotalámicas que secretan el factor liberador de la ACTH.

Estas mismas vías convergen también hacia las áreas hipotalámicas, las cuales controlan la actividad del nervio simpático (incluyendo la liberación de epinefrina por parte de la médula suprarrenal). Debe ser claro, sin embargo, que ciertos tipos de tensión pueden estimular el sistema nervioso simpático sin la participación del hipotálamo; por ejemplo, el aumento de actividad inducida por la hipotensión requiere la actividad de integración sólo de los centros cardiovasculares bulbares (Capítulo 9). Tales reflejos son de una importancia tan definitiva y universal que los centros cerebrales inferiores han mantenido este control aun en los animales superiores.

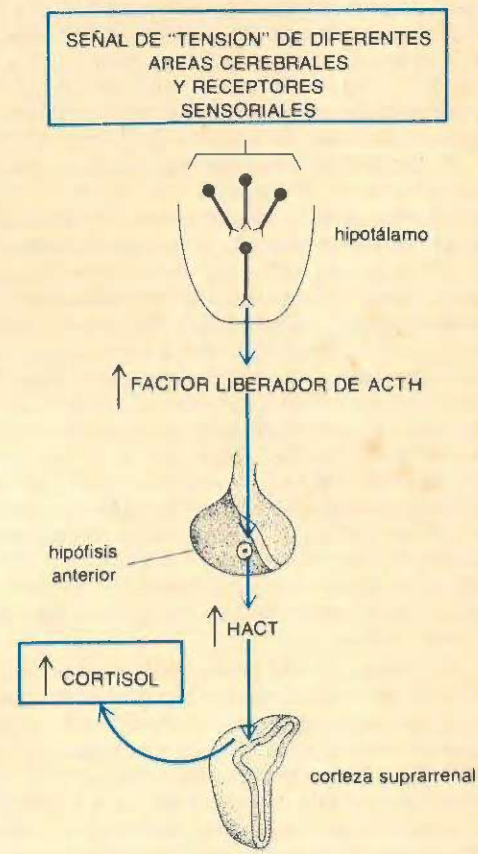


FIGURA 15-28
Vía por la cual los estímulos tensionantes provocan el aumento de secreción de cortisol.

Funciones del cortisol en el stress

Muchos de los efectos más importantes del cortisol se dan sobre el metabolismo orgánico. El cortisol (*1*) estimula el catabolismo proteico, (*2*) estimula la captación de aminoácidos por parte del hígado, y su conversión en la glucosa (gloconeogénesis), (*3*) permite la estimulación de la gluconeogénesis por parte de otras hormonas (glucagón, hormona del crecimiento, etc.), y (*4*) inhibe la captación de glucosa y la oxidación por parte de muchas células del cuerpo ("antagonismo insulínico") pero no por parte del cerebro. Son sin duda tan sorprendentes estos efectos que al cortisol se lo califica con frecuencia de glucocorticoide para distinguirlo del otro esteroide suprarrenal principal, la aldosterona, denominada mineralcorticoide porque sus principales efectos se dan sobre el metabolismo del sodio y el potasio.

Estos efectos resultan idealmente adecuados para afrontar una situación de tensión. Primero, un animal enfrentado a una amenaza potencial se ve generalmente forzado a prescindir del alimento, y estos cambios metabólicos son esenciales para sobrevivir durante el ayuno –un animal adrenalectomizado muere sin duda rápidamente de hipoglicemina y mal funcionamiento cerebral, desarrollados durante el ayuno. Segundo, los aminoácidos liberados por el catabolismo de los depósitos proteicos del cuerpo no sólo suministran energía, mediante la gluconeogénesis, sino también constituyen una fuente potencial de aminoácidos para la reparación de los tejidos en caso de presentarse alguna lesión.

He aquí unas cuantas de las implicaciones que, siendo importantes desde el punto de vista médico, pueden encontrarse en estos efectos metabólicos asociados con la tensión: (*1*) cualquier paciente que se halle enfermo o sujeto a una intervención quirúrgica cataboliza cantidades considerables de proteína corporal; (*2*) cuando un diabético llega a infectarse requiere una cantidad de insulina muy superior a la ordinaria; (*3*) un niño sujeto a un grado alto de tensión de cualquier clase presenta retraso en su crecimiento. Las explicaciones de estos fenómenos deben ser evidentes.

El cortisol tiene efectos importantes que difieren de los que produce en el metabolismo orgánico. Uno de los más importantes es el de ampliar la reactividad vascular. En caso de tensión aun moderada, un paciente aquejado de escasez de cortisol puede entrar en "shock" y hasta morir si no se lo trata a tiempo. Esto se debe ante todo a una gran disminución de la resistencia periférica total. Por razones desconocidas, la tensión induce dilatación arteriolar generalizada, a pesar de la descarga masiva del sistema nervioso simpático, a menos que se hallen presentes grandes cantidades de cortisol. Gran parte de su efecto contrarrestante puede atribuirse al hecho de que las cantidades reducidas de cortisol le permiten a la norepinefrina inducir la vasoconstricción, pero esto no puede ser sino parte del asunto, dado que para impedir en forma total la hipotensión inducida por la tensión se requieren cantidades de cortisol considerablemente mayores. En otros términos, la respuesta cardiovascular normal a la tensión requiere *aumento* de secreción de cortisol, y no bastan las cantidades apenas permisivas.

Hasta aquí hemos presentado el valor de adaptación del aumento de cortisol inducido por la tensión principalmente en lo que se refiere al papel que desempeña en la preparación física del cuerpo para la lucha y la fuga, y no se duda de la importancia del cortisol en este campo. En los últimos años se ha hecho evidente, sin embargo, que el cortisol puede desempeñar otras funciones importantes. La Tabla 15-5 es una lista parcial de la gran variedad de situaciones psicosociales de las cuales se ha demostrado que se asocian con el aumento de la secreción de cortisol. Los denominadores comunes de muchos de ellos son la novedad y el reto. Son de gran interés, por lo tanto, los experimentos recientes según los cuales el cortisol aumenta el aprendizaje en los animales experimentales, probablemente mediante acciones directas ejercidas en el cerebro. Es pues posible que el aumento producido en la secreción de cortisol bajo la inducción de la tensión psicosocial ayude a adaptarse a la tensión al facilitar el aprendizaje de respuestas apropiadas.

TABLA 15-5

Situaciones psicosociales de las cuales se ha demostrado que se asocian con aumento de concentración plasmática o excreción urinaria de esteroides de la corteza suprarrenal

Animales de experimentación

1. Cualquier "primera experiencia" caracterizada por novedad, incertidumbre, o impredecibilidad.
2. Respuestas emocionales condicionadas; anticipación de algo ya experimentado como desagradable.
3. Implicación en situaciones en que el animal debe ejecutar una tarea difícil a fin de evitar o prevenir estímulos aversivos. El animal realmente debe estar "incómodo".
4. Situaciones en que se cambian súbitamente reglas establecidas de tal manera que la conducta previa no vuelve a ser efectiva para el logro de una meta.
5. Animales socialmente subordinados. (Los animales dominantes tienen disminución de cortisol.)
6. Hacinamiento (aumento de interacciones sociales).
7. Lucha o simple observación de otros animales que pelean.

Seres humanos

I Personas normales
- *a* Situaciones agudas
  - 1 Vuelo aéreo
  - 2 Expectativa de una operación quirúrgica
  - 3 Exámenes finales (estudiantes de "college")
  - 4 Situaciones novedosas
  - 5 Competencias atléticas
  - 6 Anticipación a la exposición al frío
  - 7 Disminuidas durante los fines de semana
  - 8 Muchas experiencias en el trabajo
- *b* Situaciones crónicas
  - 1 Perfil predecible de personalidad-conducta: agresiva, ambiciosa, afanada
  - 2 Discrepancia entre niveles de aspiración y logros
- *c* Técnicas experimentales
  - 1 Entrevista "tensionante" o "avergozante"
  - 2 Muchas películas cinematográficas

II Pacientes psiquiátricos
- *a* Ansiedad aguda
- *b* Depresión, pero solamente cuando la persona es consciente y se halla en conflicto
- *c* Disminuida en el estado maníaco

Efectos farmacológicos del cortisol y enfermedad

Hay varias situaciones en que los niveles de los corticosteroides suprarrenales llegan a elevarse en forma anormal en los seres humanos. Un ejemplo de tal situación lo constituyen los pacientes de glándulas suprarrenales excesivamente hiperactivas (siendo varias las causas de esta enfermedad), pero la ocurrencia común es la de la administración de esteroides con fines médicos. Cuando el cortisol se halla en concentra-

ción muy alta se amplían los efectos sobre el metabolismo orgánico ya descritos, pero además pueden aparecer uno o más efectos nuevos, conocidos conjuntamente como *efectos farmacológicos* del cortisol. El más evidente es una reducción profunda de la respuesta inflamatoria a la lesión o infección (la razón principal de administrarles cortisol a los pacientes es, sin duda alguna, la necesidad de reducir la respuesta inflamatoria en la alergia, artritis, u otras enfermedades). Las cantidades grandes de cortisol inhiben casi cada paso de la inflamación (vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular, fagocitosis) y pueden disminuir asimismo la producción de anticuerpos. Como podría esperarse, esto disminuye la capacidad de la persona para resistir a las infecciones. Además, las grandes cantidades de cortisol pueden acelerar el desarrollo de la hipertensión, arteriosclerosis, y úlceras gástricas, y pueden interferir los ciclos menstruales normales.

Como se indicó antes, se sabe que estos efectos farmacológicos son provocados cuando se elevan exageradamente los niveles de cortisol. Sin embargo, una inquietud de gran importancia que no se ha resuelto aún, se relaciona con la posibilidad de que los aumentos inferiores y duraderos de cortisol produzcan el mismo efecto, aunque en forma más lenta y menos perceptible. Dicho en otros términos, ¿contribuyen las tensiones psicosociales, el ruido, etc., de la vida cotidiana a la producción de enfermedades a través del aumento de cortisol?

Funciones del sistema nervioso simpático en el stress

Una lista de los efectos principales del aumento de actividad simpática general constituye casi una guía para afrontar las emergencias. Dado que todas estas acciones se han explicado en otras secciones de este libro, las enumeramos a continuación con poco o ningún comentario:

1 Aumento de glicogenólisis hepática y muscular (suministra una fuente expedita de glucosa)
2 Aumento de degradación del triglicérido del tejido adiposo (proporciona un suministro de glicerol para la gluconeogénesis, y de ácidos grasos para la oxidación)
3 Aumento de activación y alerta del sistema nervioso central
4 Aumento de la contractilidad del músculo esquelético y disminución de la fatiga
5 Aumento del débito cardíaco a raíz del incremento producido en la contractilidad y frecuencia cardíacas como también en el retorno venoso (constricción venosa)
6 Desviación de la sangre de las vísceras a los músculos esqueléticos mediante la vasoconstricción producida en los lechos de aquéllas y la vasodilatación producida en éstos
7 Aumento de ventilación
8 Aumento de coagulabilidad de la sangre

Es obvio el valor de adaptación de estas respuestas en una situación de lucha y fuga. Pero, ¿qué objeto tienen en las tensiones psicosociales tan comunes en la vida moderna, donde no resultan apropiadas ni la lucha ni la fuga? En cuanto al cortisol, está por resolverse aún la inquietud relacionada con la posibilidad de que algunos de estos efectos amplíen, al prolongarse, el desarrollo de ciertas enfermedades, particularmente de la arteriosclerosis y la hipertensión. Podría imaginarse fácilmente, por ejemplo, que el aumento de concentración sanguínea de grasas y el trabajo cardíaco contribuyeron a la primera de dichas enfermedades. Hay mucha labor por realizar a fin de evaluar tales posibilidades.

Otras hormonas liberadas durante el stress

Otras hormonas de liberación bien definida durante muchos tipos de tensión son la aldosterona, la hormona antidiurética, y la hormona del crecimiento. Los aumentos de ADH y aldosterona aseguran la retención de sodio y agua dentro del cuerpo, adaptación que es importante frente a las pérdidas potenciales debidas a la hemorragia y al sudor. La hormona del crecimiento refuerza los efectos de antagonismo insulínico del cortisol y los efectos de movilización de grasas de la epinefrina. Más aún, estimula probablemente la captación de aminoácidos por parte de un tejido lesionado, y facilita así la reparación de los tejidos si fuere del caso; pero dado que no puede contrarrestar los efectos catabólicos proteicos generalizados respecto del aumento de cortisol, no se dificulta la gluconeogénesis.

Finalmente, la evidencia reciente indica que esta lista de hormonas, cuyas tasas de secreción son alteradas por la tensión, no está completa de manera alguna. Es probable que la tensión influya en la secreción de casi cualquier hormona conocida. Aumentan a menudo, por ejemplo, la prolactina, la tiroxina, y el glucagón, mientras disminuyen las gonadotropinas hipofisiarias (HL y HEF), la insulina, y los esteroides sexuales (testosterona o estrógeno). No está claro el valor de adaptación de muchos de estos cambios pero puede ser importante su eventual contribución a los procesos de enfermedad inducida por la tensión.

Características básicas de la codificación sensorial
Calidad del estímulo/Intensidad del estímulo/Localización del estímulo

Sistemas sensoriales específicos
Sensación somática */Tacto-presión /Posición de las articulaciones /Temperatura/Dolor /*Visión */Luz /La óptica de la visión /Células receptoras /Codificación del sistema visual /Visión de los colores /Control del movimiento ocular/*Audición/Sistema vestibular/Gusto y olfato*/Gusto /Olfato*

Procesamiento perceptual ulterior
Niveles de percepción

16

Procesamiento de la información sensorial

La conciencia acerca del mundo está determinada por los mecanismos fisiológicos comprometidos en el procesamiento de la información aferente, incluyendo pasos tales como la conversión de la energía del estímulo en la actividad nerviosa codificada que indica la calidad, intensidad, localización, y duración del estímulo. Los potenciales de acción se codifican en diferentes patrones temporales a lo largo de diferentes fibras nerviosas. Este código representa la información procedente del mundo externo aunque, como sucede a menudo con los símbolos, difiere en gran manera de la información que representa. Es posible que la información aferente codificada tenga o no un correlacionado consciente, es decir, puede estar o no incorporada al conocimiento consciente del mundo físico. La información aferente que tiene un correlacionado consciente se denomina *información sensorial* y, para los propósitos de este libro, esa experiencia consciente de los objetos y eventos del mundo externo que adquirimos del procesamiento nervioso de la información aferente se denomina *percepción*.

Desde el punto de vista de la intuición podría parecer que los sistemas sensoriales operan como un equipo eléctrico, pero esto no es valedero sino hasta cierto punto. Comparemos a manera de ejemplo la transmisión telefónica con nuestro sistema sensorial auditivo. El teléfono cambia las ondas sonoras en impulsos eléctricos que se transmiten luego al receptor a través de los cables; hasta aquí vale la analogía. (Los mecanismos mediante los cuales se transmiten las corrientes eléctricas y los potenciales de acción son, por su-

puesto, completamente diferentes pero esto no afecta nuestro planteamiento.) El teléfono cambia luego los impulsos eléctricos codificados *nuevamente en ondas sonoras*. Aquí radica la diferencia fundamental, porque nuestro cerebro no traduce físicamente el código en sonido; es más bien la información codificada o algún correlacionado de ella lo que, en sí, percibimos como sonido. En la actualidad no se comprende en absoluto la forma en que los potenciales de acción o los compuestos de ellos puedan asociarse con las sensaciones conscientes.

Características básicas de la codificación sensorial

Vale la pena reafirmar el hecho de que toda la información transmitida por el sistema nervioso a distancias superiores a unos cuantos milímetros va codificada en potenciales de acción que recorren vías nerviosas específicas. Este código debe pasar varios tipos diferentes de información: calidad, intensidad, y localización del estímulo.

Calidad del estímulo

Como se explicó en el Capítulo 6, los receptores poseen sensibilidades diferenciales, es decir, cada tipo de receptor responde más expeditamente a una forma de energía que a otras. Por lo tanto, el tipo de receptor activado por un estímulo constituye el primer paso en la codificación de los diferentes tipos (*modalidades*) de estímulos. Sin embargo, si la sensibilidad diferencial de los receptores ha de desempeñar un papel importante en la separación de las diversas modaliddes sensoriales, las fibras nerviosas aferentes y, por lo menos, algunas de las vías ascendentes de la médula espinal y del cerebro, activadas por los receptores, deben retener el mismo grado de especificidad, al llevar información que pertenece a una sola modalidad sensorial. Existen, por lo tanto, como es de esperarse vías específicas ("denominadas líneas", como si lo fueran) para las diferentes modalidades. En la descripción de estas vías comenzaremos por el receptor.

Una neurona aferente individual, más todas las unidades receptoras que ella inerva, constituyen una *unidad sensorial*. En pocos casos, la neurona aferente inerva un solo receptor, pero generalmente la terminación periférica de una neurona aferente se divide en numerosas ramas finas, cada una de las cuales termina en un receptor (Figura 16-1). Cuando la unidad sensorial contiene más de un receptor, todos los receptores son diferencialmente sensibles a la misma forma de energía del estímulo. El *campo receptivo* de una neurona es el área que, al ser objeto de estimulación, conduce a la actividad de la neurona (Figura 16-1).

Los procesos centrales de las neuronas aferentes terminan en el sistema nervioso central, apartándose a menudo para terminar en varias (o muchas) interneuronas (Figura 16-2A). Los procesos centrales de las neuronas aferentes también se traslapan de tal manera que los procesos de muchas neuronas aferentes convergen hacia una sola interneurona (Figura 16-2B). Si la interneurona ha de retener la especificidad de los receptores, las unidades sensoriales que convergen hacia ella deben ser de la misma modalidad.

Las cadenas paralelas de interneuronas, que se agrupan para formar las vías ascendentes del sistema nervioso central son de dos clases, *específicas* y *no-específicas*. Cada cadena de neuronas de las vías específicas tiene de tres a cinco eslabones neurónicos conectados sinápticamente. Varias unidades sensoriales pueden converger hacia determinada cadena de neuronas, pero todas estas unidades sensoriales responden a la misma energía del estímulo, y la especificidad se mantiene. Las vías específicas (a excepción de las olfatorias) pasan al tálamo del cerebro, y allí hacen sinapsis con neuronas que van a la corteza cerebral.

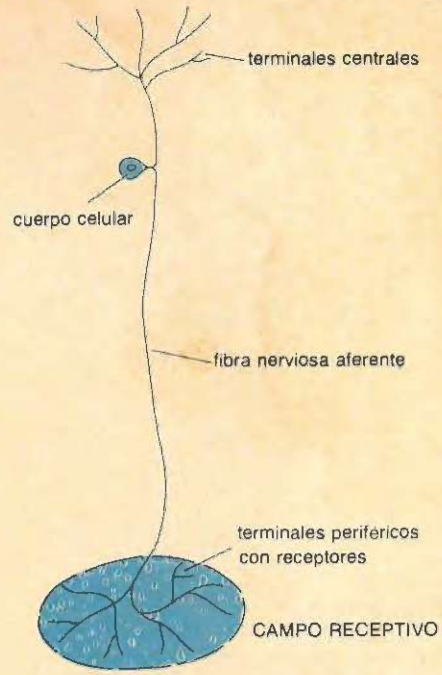


FIGURA 16-1
Unidad sensorial y campo receptivo.

A diferencia de la vía específica, las cadenas de neuronas de las vías no-específicas son activadas por unidades sensoriales de varias modalidades diferentes y llevan por lo tanto únicamente información general acerca del nivel de excitabilidad, o sea, indican que *algo* ocurre, sin especificar por lo general exactamente lo que sucede (o el sitio). Las vías no-específicas van a ciertas áreas del cerebro que no son altamente discriminativas pero sí importantes para la determinación de estados de conciencia tales como el sueño y la vigilia. En el Capítulo 18 se comentará algo más al respecto.

Las vías que llevan la información específica acerca de las diferentes modalidades sensoriales van a diversas áreas de la corteza (Figura 16-3). Las fibras comprometidas en las modalidades sensoriales somáticas (tacto, temperatura, etc.) hacen sinapsis a nivel cortical en una franja de la corteza que se encuentra en el lóbulo parietal, precisamente detrás de la unión entre el lóbulo parietal y el frontal (*corteza somaticosensorial*). Las vías específicas que se originan en los receptores de las papilas del gusto probablemente pasan, después de hacer sinapsis en el tallo cerebral y el tálamo, a las áreas corticales adyacentes a la región facial de la franja somaticosensorial. Sin embargo, las vías específicas procedentes de los oídos, ojos, y nariz, en vez de pasar a la corteza somaticosensorial van a otras áreas de recepción primarias (Figura 16-3). Las vías que están al servicio del olfato se diferencian de todas las demás en cuanto no pasan a través del tálamo, no tienen representación alguna en la corteza cerebral, y pasan por el contrario a ciertas partes del sistema límbico (Figura 18-5).

La calidad del estímulo es pues indicada por la sensibilidad específica de los receptores individuales, y por las vías que llevan la información a las áreas sensoriales principales del cerebro. Se ignora la forma en que la activación de las neuronas de las diferentes partes de la corteza origina las diversas sensaciones.

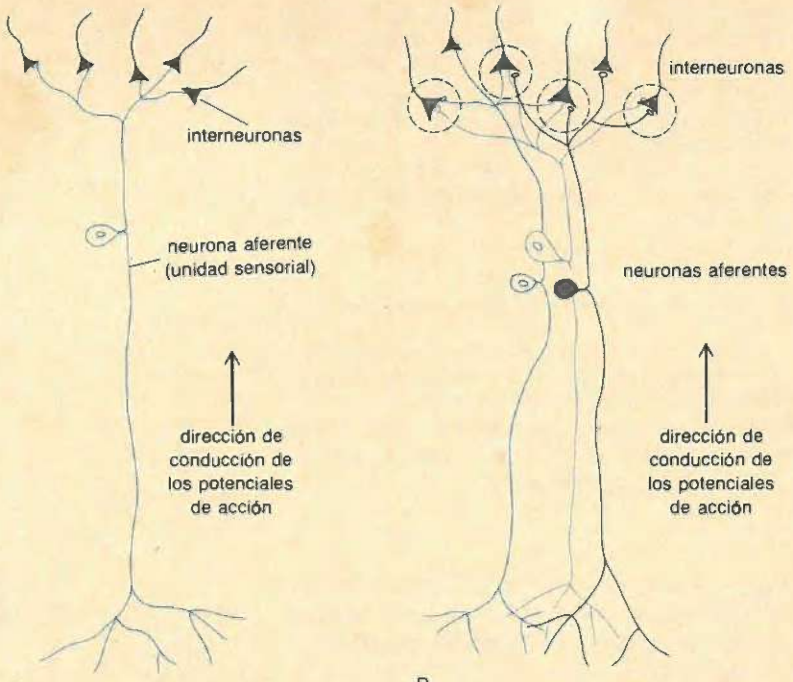


FIGURA 16-2
A divergencia de los terminales de la neurona aferente (unidad sensorial). B Convergencia de las neuronas aferentes hacia interneuronas simples.

Intensidad del estímulo

La segunda clase de información contenida en el código es la intensidad del estímulo, o sea, la cantidad. Como se explicó en el Capítulo 6, un mecanismo importante para indicar la intensidad es el número de unidades sensoriales activadas; cuanto mayor es la intensidad del estímulo tanto mayor es el número de unidades sensoriales activadas. Un segundo mecanismo es la frecuencia con que la unidad sensorial hace fuego. La frecuencia del potencial de acción se correlaciona con la intensidad del estímulo para las vías aferentes que conducen a las experiencias sensoriales del tacto, temperatura, posición de los miembros (extensión o flexión de las articulaciones), gusto, sonido (sonoridad), y luz (brillo). En la Figura 16-4 se observan los impulsos aferentes de una sola fibra receptora del frío al descender gradualmente el receptor cutáneo de 34 a 26°C (la temperatura normal del cuerpo es aproximadamente de 37°C).

La frecuencia de los potenciales de acción en las unidades sensoriales sensibles a la temperatura se relaciona en forma lineal con la intensidad percibida, pero en otros sistemas sensoriales la relación entre la intensidad del estímulo y la intensidad percibida es más complicada. En la explicación de la visión y la audición se darán ejemplos.

Localización del estímulo

Un tercer factor codificado es la *localización del estímulo*. Las vías específicas canalizan la información aferente de una manera más o menos neta, es decir, no-mezclada, e indican la localización como también la calidad del estímulo. Dado que tan sólo las unidades sensoriales procedentes de un área restringida convergen hacia cualquier neurona única, la vía aferente específica que empieza con esa determinada interneurona transmite exclusivamente la información acerca de esa área restringida. Antes de explicar las terminaciones de las vías aferentes específicas examinemos más de cerca la forma en que realmente llega hasta ellas la información. Las terminaciones periféricas ramificadas de la neurona aferente

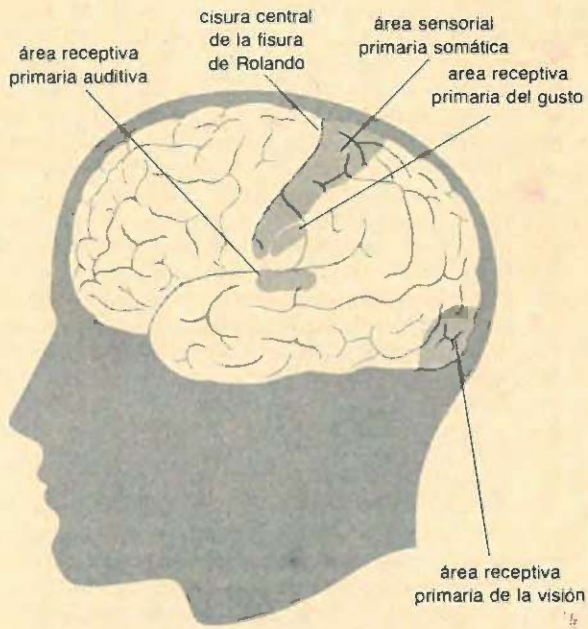


FIGURA 16-3
Areas sensoriales primarias de la corteza cerebral.

se esparcen en áreas de tamaño variable (de 2 a 200 mm² de piel). Los umbrales de los receptores de una sola unidad sensorial varían dentro del área cubierta por las terminaciones periféricas (el campo receptivo de la neurona aferente), alcanzando generalmente su punto más bajo en el centro geométrico. Así pues, un estímulo de determinada intensidad causa más actividad en una neurona aferente si ocurre en el centro del campo receptivo (punto *A*, Figura 16-5) más bien que en la periferia (punto *B*). Dado que las terminaciones periféricas de las neuronas aferentes se traslapan también en

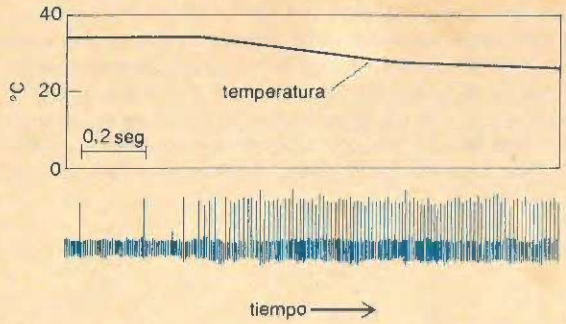


FIGURA 16-4
Un solo receptor frío señala un descenso de la temperatura de 34 a 26° con un aumento en la tasa de fuego de los potenciales de acción en su fibra aferente nerviosa. (*Adaptado de Hensel y Bowman.*)

gran medida (Figura 16-6), la ubicación de un estímulo determina no sólo la frecuencia de fuego de una sola fibra nerviosa aferente sino también el equilibrio de actividad dentro de un grupo de unidades sensoriales. En el ejemplo de la Figura 16-6, las neuronas *A* y *C* estimuladas cerca del borde de sus campos receptivos, donde sus umbrales son más altos, hacen fuego a una frecuencia inferior a la de la neurona *B*, estimulada en el centro de su campo receptivo. Por causa de este gradiente de sensibilidad a través del campo receptivo, es grande el contenido de información del patrón de actividad en una población de neuronas aferentes. Como vimos ya, la fuerza del estímulo se relaciona con la frecuencia de fuego de la neurona aferente, pero una frecuencia alta de impulsos en la sola fibra aferente de la Figura 16-5 podría significar que en el centro del campo receptivo (punto *A*), se aplicó un estímulo de moderada intensidad, o bien que en la periferia (punto *B*) se aplicó un estímulo fuerte. Ni la intensidad ni la localización del estímulo pueden detectarse en forma precisa. Pero en un grupo de unidades sensoriales (Figura 16-6), una frecuencia alta de potenciales de acción de la neurona *B* que llega simultáneamente con una frecuencia inferior de potenciales de acción de las neuronas *A* y *C*, permite la localización precisa del estímulo. Conocida la localización del estímulo dentro del campo receptivo de la neurona *B*, puede tomarse la frecuencia de fuego de dicha neurona como medida significativa de la intensidad del estímulo.

La precisión con que un estímulo puede localizarse y diferenciarse de otro adyacente depende del tamaño del campo receptivo cubierto por una neurona aferente individual y por la cantidad de traslapo de los campos receptivos vecinos. Por ejemplo, la capacidad de discriminación entre dos estímulos mecánicos adyacentes aplicados a la piel es máxima en el pulgar y en los demás dedos de las manos, en los labios, nariz, y mejillas, donde las unidades sensoriales son pequeñas y se traslapan considerablemente. La localización de las sensaciones viscerales es menos precisa que la de los estímulos somáticos porque hay menos fibras aferentes y cada una tiene un mayor campo receptivo. (*Somático* se refiere al marco de paredes externas del cuerpo, en cuanto se oponen a las vísceras.)

Hemos dado ejemplos que destacan el papel desempeñado por el tamaño y distribución del campo receptivo en la localización precisa del estímulo; demostramos ahora la importancia de la interacción funcional entre las neuronas de las vías aferentes.

Un tipo importante de tal interacción en que las neuronas aferentes y las interneuronas mismas inhiben otros componentes aferentes paralelos, es la *inhibición lateral*. El área localizada de la sensación está rodeada de un área de inhibición y sensibilidad disminuida; ésta sirve para refinar y clarificar la información acera de la localización del estímulo en su camino hacia niveles superiores del sistema nervioso central, y para intensificar los contrastes. La inhibición lateral puede demostrarse de la siguiente manera. Si, manteniendo cerrados los ojos, se presiona contra un dedo la punta de un lápiz ésta puede ubicarse con precisión aunque la región de la piel que queda alrededor se hunda, y se activen los mecanorreceptores que hay dentro de toda esta área (Figura 16-7A). Esta información potencial es descartada por los mecanismos de inhibición lateral, y la punta del lápiz se localiza con precisión (Figura 16-7B y C). La inhibición lateral ocurre virtualmente en las vías de todas las modalidades sensoriales, y es de gran importancia para la detección y énfasis del contraste, pues sirve para reducir las respuetas más débiles y recoger las más fuertes en una vía común.

Como se explicará posteriormente, la localización del estímulo es de gran complicación en los sistemas visual, auditivo, y olfatorio, dado que el origen de la percepción debe proyectarse a una fuente externa, pero en los sistemas sensoriales somáticos, la localización de un estímulo significa simplemente la identificación del punto en que el estímulo se aplicó. La localización del estímulo es indicada por la actividad desarrollada en las vías específicas seleccionadas, mediante los mecanismos que acaban de describirse. Estas vías pasan a la corteza somaticosensorial a través del tallo cerebral y el tálamo. Las vías específicas cruzan desde el lado de su entrada al lado opuesto del sistema nervioso central de la médula espinal o el tallo cerebral; así pues las vías sensoriales procedentes de los receptores del lado izquierdo del cuerpo van a la franja somaticosensorial del hemisferio cerebral derecho, y viceversa. En la corteza somaticosensorial, las terminaciones de los componentes individuales de las vías somáticas específicas se agrupan según la localización de los receptores. Las vías que se originan en el pie terminan en el punto más cercano a la línea longitudinal de división entre los dos hemisferios cerebrales. Pasando en forma lateral por la superficie del cerebro se encuentran las terminaciones de las vías procedentes de la pierna, tronco, brazo, mano, cara,

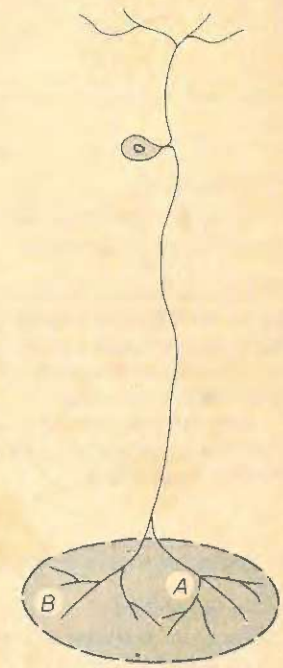
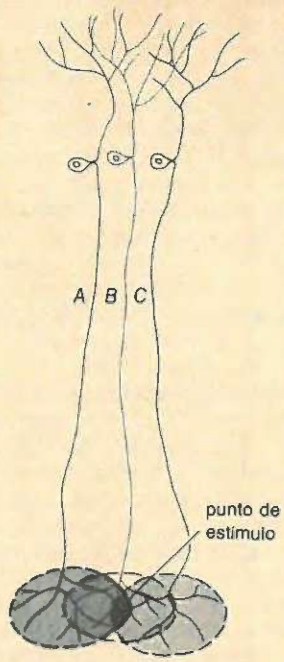


FIGURA 16-5
Dos puntos de estímulo, *A* y *B*, en el campo receptivo de una neurona aferente.



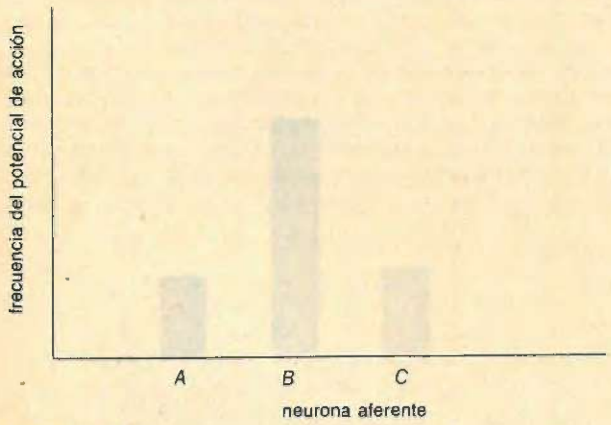


FIGURA 16-6

Un punto de estímulo cae en los campos receptivos superpuestos de las tres neuronas aferentes.

lengua, garganta, y vísceras (Figura 16-8). Las partes de mayor sensibilidad (dedos, pulgar, y labios) están representadas por las áreas más amplias de la corteza somaticosensorial. La franja sensorial de un hemisferio cerebral se duplica en el hemisferio opuesto.

Nos referiremos luego a los mecanismos receptores y patrones especializados de codificación de los sistemas sensoriales específicos.

Sistemas sensoriales específicos

Sensación somática

Los receptores somáticos responden a la estimulación somática de la piel o vellos y de los tejidos subyacentes, rotación o doblamiento de las articulaciones, cambios de temperatura, y posiblemente a algunos cambios químicos. Su activación origina las sensaciones de tacto, presión, calor, frío, conciencia de la posición y movimiento de las partes del cuerpo, y dolor. Al recordar que por *receptor* entendemos la terminación de la fibra del nervio aferente más las células no-nerviosas especializadas que se asocian con aquélla, podemos decir que probablemente cada una de estas sensaciones se asocia con un tipo específico de receptor: es decir, existen diversos receptores para el calor, el frío, tacto, presión, posición de las articulaciones, y dolor.

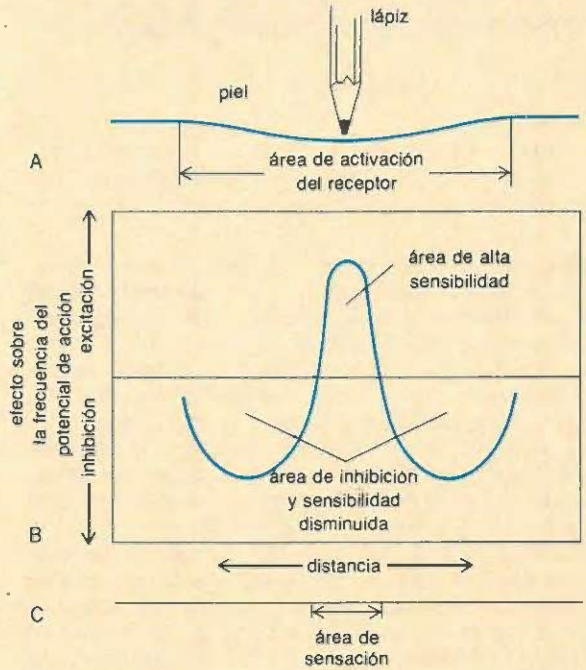


FIGURA 16-7

A la punta de un lápiz presionando la piel, hunde los tejidos de la zona. Los receptores se activan debajo de la punta del lápiz y en el tejido adyacente. B Debido a la inhibición lateral, el área central de excitación queda rodeada por un área de inhibición. C. La sensación se localiza en una región más restringida que aquella donde realmente se activaron los mecanorreceptores.

Tacto-presión Uno de los mejores ejemplos en relación con la forma en que la especificidad de los receptores es determinada por las características del tejido circundante es el corpúsculo paciniano, explicado en el Capítulo 6. El terminal nervioso del corpúsculo paciniano está rodeado de estratos alternos de células y líquido extracelular de tal manera que un estímulo mecánico llega al terminal nervioso central sólo después de desplazar los estratos de la cápsula circundante (Figura 16-9). Las presiones de rápida aplicación son transmitidas al terminal nervioso sin demora, y originan un potencial generador, probablemente mediante los mecanismos explicados en el Capítulo 6. La energía de las fuerzas lentamente administradas o sostenidas es, en parte, absorbida por los componentes elásticos de los tejidos de la cápsula, y se disipa por lo tanto parcialmente antes de llegar al terminal nervioso del núcleo. Así pues, el receptor hace fuego tan sólo en la aparición rápida –y tal vez nuevamente en el momento de la liberación– del estímulo mecánico, pero no bajo la presión sostenida. Lo que indica el corpúsculo paciniano no es la presión sino los *cambios* que durante el tiempo ocurren en la presión. Puede discriminar en forma efectiva la vibración de los estímulos hasta un nivel de frecuencias de 300 ciclos por segundo, o hertz (Hz). Otros mecanorreceptores que se adaptan más lentamente que los corpúsculos pacinianos suministran información tanto acerca de la *frecuencia* de aplicación del estímulo como de su *intensidad*.

FIGURA 16-8
Localización de las terminaciones de las vías para las distintas partes del cuerpo en la corteza somaticosensorial. Este patrón se encuentra duplicado en el hemisferio cerebral opuesto. La mitad izquierda del cuerpo se encuentra representada en el hemisferio derecho del cerebro, y la mitad derecha del cuerpo en el hemisferio cerebral izquierdo.

Posición de las articulaciones La activación de los receptores de las articulaciones, ligamentos asociados, y tendones como también de sus vías a través del sistema nervioso origina el conocimiento consciente de la posición y movimiento de las articulaciones. El estímulo procedente de estos receptores se integra con la información visual y de otros tipos diferentes para suministrar la conciencia de la posición del cuerpo en el espacio. Los diferentes receptores de las articulaciones y ligamentos son activados por estímulos mecánicos tales como los de estiramiento, torsión, o compresión, o por estímulos dolorosos causados por la lesión. Sus sensibilidades combinadas indican el movimiento y posición final de la articulación. Algunos receptores hacen fuego rápidamente al iniciarse el movimiento; la frecuencia de los potenciales de acción indica la rapidez de éste; luego disminuyen su tasa de fuego hasta una frecuencia que depende de la posición final de las articulaciones (Figura 16-10). En la Figura 16-11 se observa la respuesta de un receptor individual durante la flexión y extensión de la articulación. Otros receptores responden en forma opuesta, haciendo fuego más rápidamente durante la extensión y más lentamente durante la flexión.

Temperatura Varios mecanismos hipotéticos de los receptores se han propuesto como receptores térmicos. Los que responden a los estímulos de temperatura alta podrían funcionar de la siguiente manera: el aumento de temperatura y la agitación térmica de los enlaces moleculares causan en las moléculas proteicas de la terminación nerviosa los cambios de configuración; éstos alteran la permeabilidad de la membrana, causando un potencial generador que conduce a la formación de un potencial de acción. Aunque no se ha comprobado este mecanismo, resulta ser el más aceptable de los que se proponen corrientemente. Los denominados receptores del frío son activados por las temperaturas inferiores; se desconoce su mecanismo.

Dolor Un estímulo que cause o se encuentre a punto de causar lesión tisular provoca a menudo una sensación de dolor y una respuesta refleja de fuga o retiro así como toda una gama de cambios fisiológicos que se asemejan a los efectos de activación del sistema nervioso simpático producidos en el miedo, ira, y la lucha o fuga. Estos cambios fisiológicos comprenden generalmente un aumento de frecuencia cardíaca, presión sanguínea, secreción de epinefrina en la corriente sanguínea, azúcar sanguíneo, una disminución de secreción y motilidad gástricas, flujo sanguíneo a las vísceras y a la piel, dilatación de las pupilas, y sudoración. Más aún, la experiencia del dolor incluye un elemento emocional de miedo, ansiedad, y sensación de desagrado como también información acerca de la localización, intensidad y duración del estímulo. Y probablemente, más que cualquier otro tipo de sensación, la experiencia del dolor puede ser alterada por experiencias pasadas, sugestión, emociones (particularmente ansiedad), y activación simultánea de otras modalidades sensoriales.

Esta naturaleza compleja del dolor puede explicarse afirmando que los estímulos que originan el dolor tienen como resultado una experiencia sensorial, *más* una reacción a ésta, hallándose comprendidas en dicha reacción la respuesta emocional (ansiedad, miedo) y la respuesta conductista (retiro u otra conducta defensiva). Tanto la sensación como la reacción a ésta deben hallarse presentes para que los estímulos de lesión de los tejidos causen dolor. La sensación de dolor puede disociarse del elemento emocional y de la reacción conductista mediante drogas, por ejemplo, morfina, o mediante operaciones cerebrales selectivas que interrumpan las vías que conectan el lóbulo frontal del cerebro con otras partes de éste. Cuando el componente reactivo no se asocia ya con la sensación, el dolor puede sentirse sin que produzca gran incomodidad. De esta manera, aunque no se reduzca la percepción del dolor, puede obtenerse un alivio satisfactorio.

Los receptores cuya estimulación da origen al dolor son receptores de umbral alto, situados en los extremos de ciertas neuronas aferentes pequeñas de poca o ninguna mielinización. Estos receptores hacen fuego específicamente en respuesta a la presión lesionadora de los tejidos, al calor intenso,

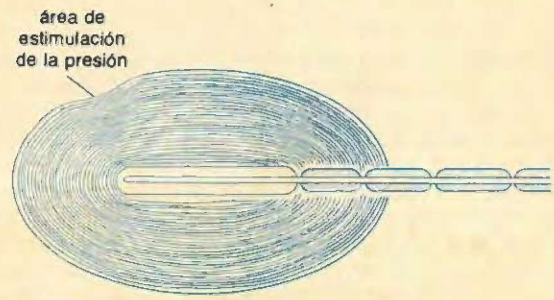


FIGURA 16-9
Corpúsculo de Pacini.

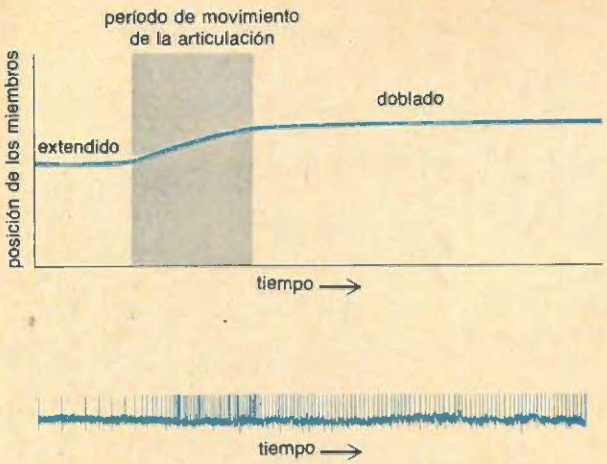


FIGURA 16-10
Respuesta de un receptor de estiramiento de la rodilla de un gato, al doblarse el miembro. (*Tomado de Boyd y Roberts*).

o a las sustancias químicas irritantes, y la frecuencia de descarga crece con el grado del estímulo.

No se ha logrado gran comprensión de las conexiones centrales de estas "fibras aferentes del dolor" pero se postula que la información aferente es transmitida en forma simultánea por dos clases de vías ascendentes. Las vías específicas que van al tálamo y a la corteza cerebral están comprometidas en la percepción del dolor, es decir, llevan información del acerca del sitio, ocasión, e intensidad de la aplicación del estímulo; las vías no-específicas que van a la formación reticular del tallo cerebral y a una parte del tálamo, diferente de la que atienden las vías específicas, suscitan la respuesta de aversión y reacción al estímulo. Estas mismas neuronas que son objeto de activación por parte de las vías no-específicas se interconectan con el hipotálamo y otras áreas del cerebro que desempeñan papeles importantes en la integración de las respuestas autónomas y endocrinas a la tensión, y de los patrones conductistas de la agresión y la defensa.

Se sabe que en la mayoría de los sistemas sensoriales existen vías descendentes capaces de alterar la transmisión de la información en las neuronas aferentes, vías espinales, o centros cerebrales, pero son de especial importancia en el caso del dolor. Se cree que constituyen uno de los medios por los cuales las emociones, las experiencias pasadas, el estado de atención, etc., pueden alterar la sensibilidad al dolor. Cuando las vías descendentes reducen la actividad en las vías del dolor, se disminuyen las emociones desagradables y la conducta de respuesta, como también la percepción específica del dolor.

Visión

Luz Los receptores del ojo son sensibles tan sólo a aquella parte diminuta del gran espectro de la radiación electromagnética que llamamos luz (Figura 16-12). La radiación electromagnética tiene propiedades similares tanto a las de las partículas como a las de las ondas. La energía radiante se propaga en forma de diminutos "paquetes" discretos denominados *fotones*. La energía radiante se describe, sin embargo, en términos de frecuencias y longitudes de onda. La *longitud de onda* es la distancia que hay entre dos picos sucesivos de onda (Figura 16-13), y varía desde las varias millas del extremo superior del espectro hasta las fracciones mínimas de un milímetro del extremo inferior. Las longitudes de onda capaces de estimular los receptores del ojo se hallan entre los

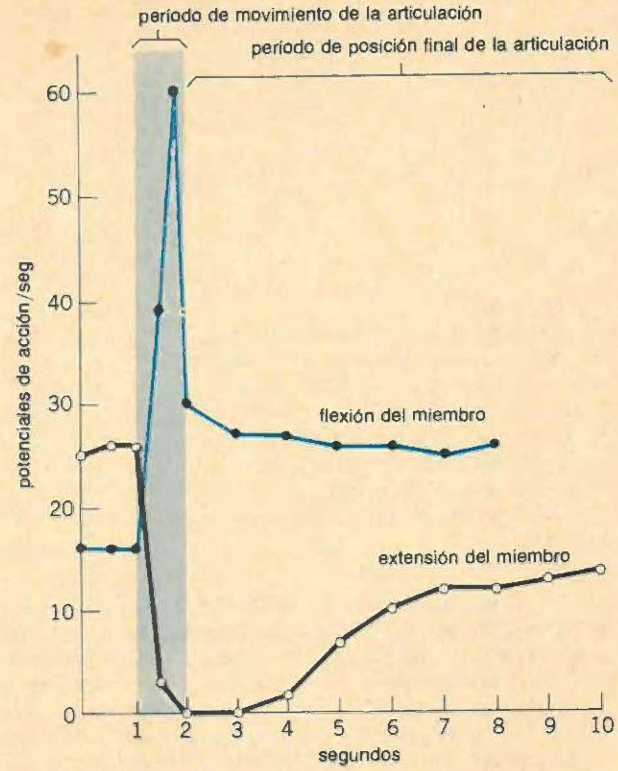


FIGURA 16-11
Dos respuestas diferentes de un receptor de estiramiento de articulación a movimientos producidos en direcciones opuestas; la línea sólida registra la extensión y la línea punteada la flexión. (*Tomado de Boyd y Roberts*).

400 y los 700 nm (un nanometro equivale a una mil millonésima de metro). La luz de las diferentes longitudes de onda se asocia con las diversas sensaciones de los colores; por ejemplo, la luz que tiene una longitud de onda de 540 nm aproxi-

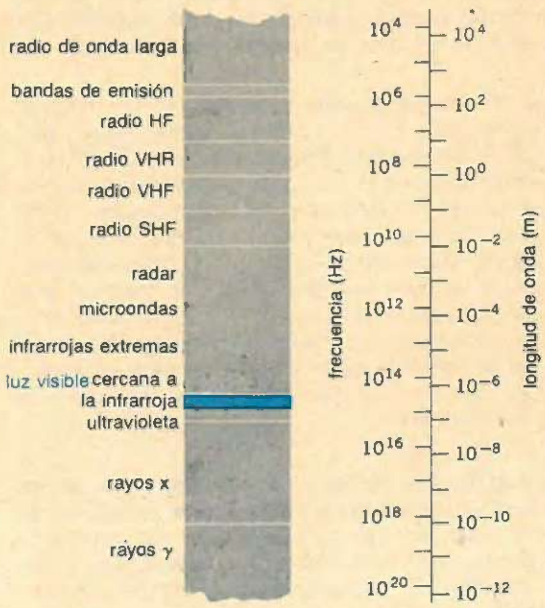


FIGURA 16-12
Espectro electromagnético.

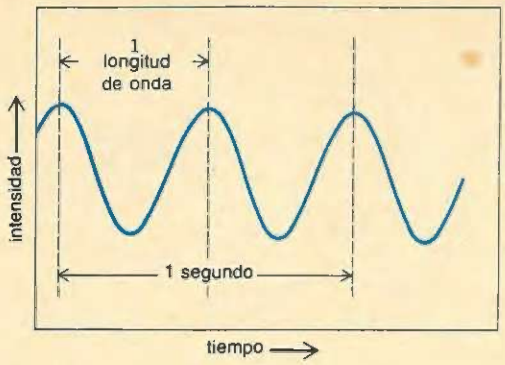


FIGURA 16-13

Propiedades de una onda. La frecuencia de esta onda es 2 Hz.

mados origina la sensación del verde, y la luz que tiene una longitud de onda de unos 565nm da origen a la sensación del rojo. La *frecuencia* es el número de picos de onda (o ciclos) que pasan por un punto en un período determinado de tiempo y se expresa en ciclos por segundo o ciclos hertz (Hz) (Figura 16-12). En su trayectoria, los fotones de la luz visible oscilan entre 4×10^{14} y 7×10^{14} veces por segundo. La energía de un fotón es proporcional a la frecuencia de su oscilación.

La longitud de la onda multiplicada por la frecuencia es igual a la velocidad, y la velocidad de la luz en el espacio libre es una de las constantes fundamentales de la naturaleza. Así pues, al disminuir la longitud de onda, crece la frecuencia.

Una onda de luz puede representarse en la forma más simple mediante un rayo o línea trazada en la dirección en que viaja la onda. En una vecindad entre dos sustancias tales como la córnea del ojo (Figura 16-14) y el aire que se encuentra fuera de ella, los rayos se doblan de tal manera que viajan en una nueva dirección. El grado de doblamiento depende de la frecuencia de la luz y del ángulo en que ella entra al segundo medio.

La óptica de la visión Las ondas de luz se propagan en todas direcciones desde cada punto de una fuente de luz. Estas ondas divergentes de luz deben pasar a través de un sistema óptico que las enfoca nuevamente hacia un punto antes de lograrse una imagen precisa de la fuente de luz. En el ojo mismo, la imagen del objeto que se ve debe enfocarse en la *retina*, estrato delgado de tejido nervioso que tapiza la parte posterior del globo del ojo (Figura 16-14), donde se encuentran las células receptoras del ojo, sensibles a la luz. El *cristalino* y la *córnea* del ojo (Figura 16-14) son los sistemas ópticos que enfocan la imagen del objeto en la retina. El papel de la córnea es más importante que el del cristalino en el enfoque de la imagen sobre la retina porque los rayos de luz tienen un mayor doblamiento al pasar del aire a la córnea, que al entrar al cristalino y salir de él.

La superficie de la córnea es curva, y así los rayos de luz que proceden de una sola fuente dan contra la córnea en diferentes ángulos variando el grado de su doblamiento, pero en forma tal que después de salir del cristalino se dirigen a un punto (Figura 16-15A). Obsérvese lo que le sucede a la imagen cuando el objeto que se está viendo tiene más de una dimensión (Figura 16-15B); la imagen de la retina se encuentra invertida hacia arriba en relación con la fuente original de luz. La posición derecha-izquierda se halla asimismo invertida.

La forma de la córnea y del cristalino como también la longitud de la bola del ojo determinan el punto en que los rayos de luz convergen nuevamente. Aunque la córnea realiza la mayor parte cuantitativa del enfoque de la imagen visual sobre la retina, todos los ajustes relacionados con la distancia se hacen mediante el cambio de la forma del cristalino. Tales cambios se denominan *acomodación*. La forma del cristalino es controlada por un músculo que achata el cristalino cuando los objetos distantes han de enfocarse sobre la retina, y le permite adoptar por el contrario una forma más esférica a fin de suministrar doblamiento adicional de los rayos de luz cuando los objetos que se ven están cercanos (Figura 16-16).

Durante la vida se agregan células al cristalino pero solamente a la superficie externa. Esto significa que las células del centro del cristalino son las más antiguas y las más apartadas del líquido de alimentación que baña la parte externa del cristalino (si los capilares atravesaran el cristalino interferirían su trasparencia). Las células centrales se envejecen y mueren primero, y con la muerte se ponen rígidas de tal manera que se dificulta la acomodación del cristalino para la visión cercana y lejana. Esta es una de las razones por las cuales las personas que nunca necesitaron anteojos empiezan a usarlos hacia la mitad de su vida.

Las células del cristalino pueden también llegar a opacarse de modo que se dificulta la visión detallada; esto se conoce como *cataratas*. A las personas que sufren este mal puede extraérseles ordinariamente el cristalino mediante intervención quirúrgica, y restablecérseles la visión efectiva mediante anteojos de compensación.

En la vista aparecen defectos si el globo del ojo es demasiado largo en relación con el tamaño del cristalino porque entonces las imágenes de los objetos cercanos caen sobre la retina, mientras las imágenes de los objetos lejanos se enfocan en frente de ésta. Se trata entonces de *visión corta* o *miopía*, en esta circunstancia el ojo es incapaz de ver claramente objetos distantes. Si el ojo es demasiado corto para el cristalino, los objetos distantes se enfocan sobre la retina mientras los objetos cercanos se enfocan detrás de ella (Fi-

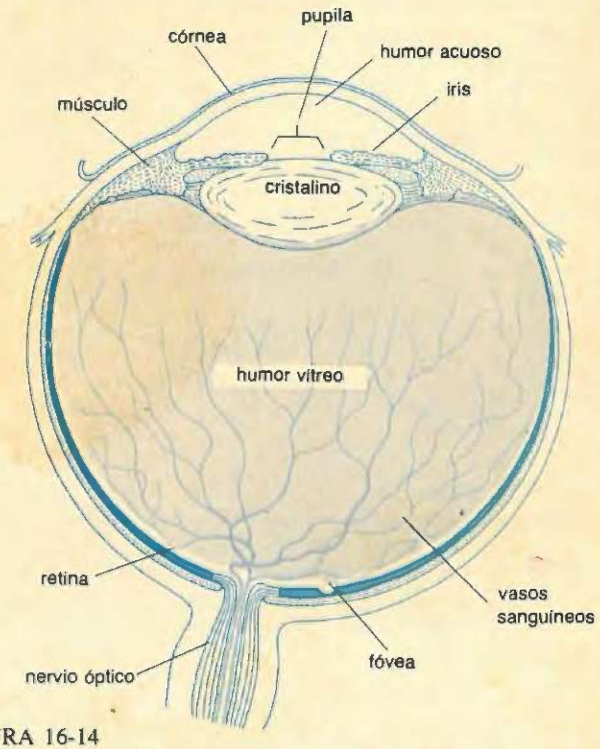


FIGURA 16-14

Ojo humano. Los vasos sanguíneos representados van por la parte posterior del ojo, entre la retina y el humor vítreo.

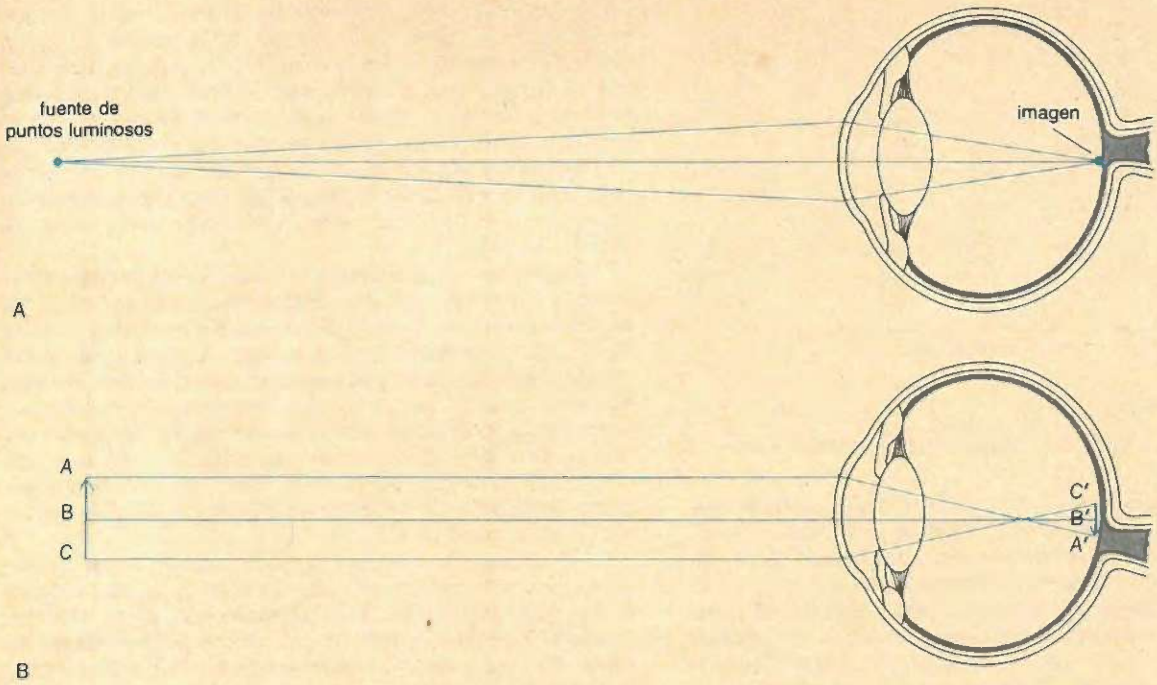


FIGURA 16-15
Refracción (doblamiento) de la luz en el sistema de lentes del ojo. La fuente de luz es A, un punto, y B, un objeto que consta de muchas fuentes de puntos.

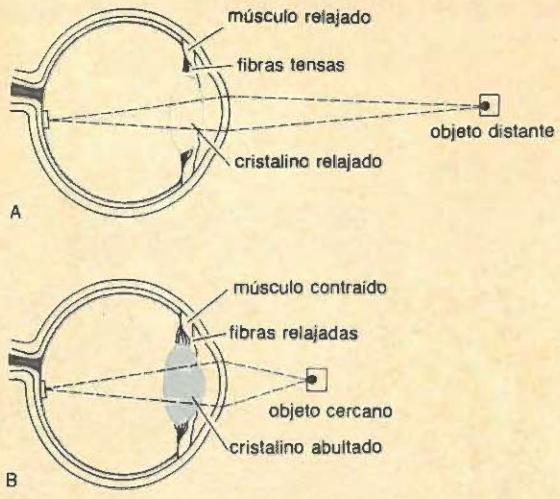


FIGURA 16-16
Acomodación del cristalino a la visión distante y a la visión cercana. A El cristalino se estira para la visión distante, de tal manera que agrega un mínimo de poder de enfoque. B El cristalino se recoge para la visión cercana, a fin de lograr un mayor poder de enfoque.

gura 16-17); se trata entonces de *visión distante* o *hipermetropía*, caso en que la visión es escasa. Se presentan asimismo defectos en la vista cuando el cristalino o la cornea no tienen una superficie esférica lisa. La forma inadecuada del globo del ojo o las irregularidades de la cornea (*astigmatismo*) o del cristalino pueden compensarse de ordinario por medio de anteojos (Figura 16-17).

La cantidad de luz que entra al ojo es controlada por un músculo pigmentado que tiene forma de anillo, denominado *iris*, y el color no tiene importancia alguna mientras el tejido sea suficientemente opaco para impedir el paso de la luz. El agujero del centro del iris a través del cual entra la luz al ojo es la *pupila*. El músculo del iris se contrae en forma refleja con la luz brillante, reduciéndose el diámetro de la pupila; esto no sólo reduce la cantidad de luz que entra al ojo, sino también dirige la luz a la parte central y más precisa, desde el punto de vista óptico, del cristalino. Y a la inversa, el iris se relaja con la luz escasa, cuando se requiere máxima sensibilidad.

Células receptoras Las células receptoras de la retina se denominan *bastones* o *conos* por razón de su apariencia microscópica (Figura 16-18). Ambos tipos celulares contienen moléculas sensibles a la luz denominadas fotopigmentos, cuya función principal es la de absorber la luz. La energía lumínica hace que los fotopigmentos cambien su configuración molecular la cual, a su vez, altera las propiedades de las membranas de las células receptoras en que se hallan situadas. A diferencia de otras células receptoras que se han estudiado, la membrana, al responder a la estimulación, *reduce* su permeabilidad a los iones sodio, el cual *hiperpolariza* la membrana de las células receptoras. Esto parece suspenderles la inhibición a otras neuronas de la vía visual.

Hay cuatro clases de fotopigmentos: uno, la *rodopsina*, que es muy sensible a los niveles bajos de iluminación, y tres, la *eritrolaba*, la *clorolaba*, y la *cianolaba*, que son sensibles a las longitudes de onda de la luz de los tres colores primarios, rojo, verde, y azul, respectivamente. Los cuatro fotopigmentos constan de una proteína (la *opsina*) ligada a una molecula de *cromóforo* que está constituida por una variante de la vitamina A, pero la opsina difiere en cada uno de los cuatro

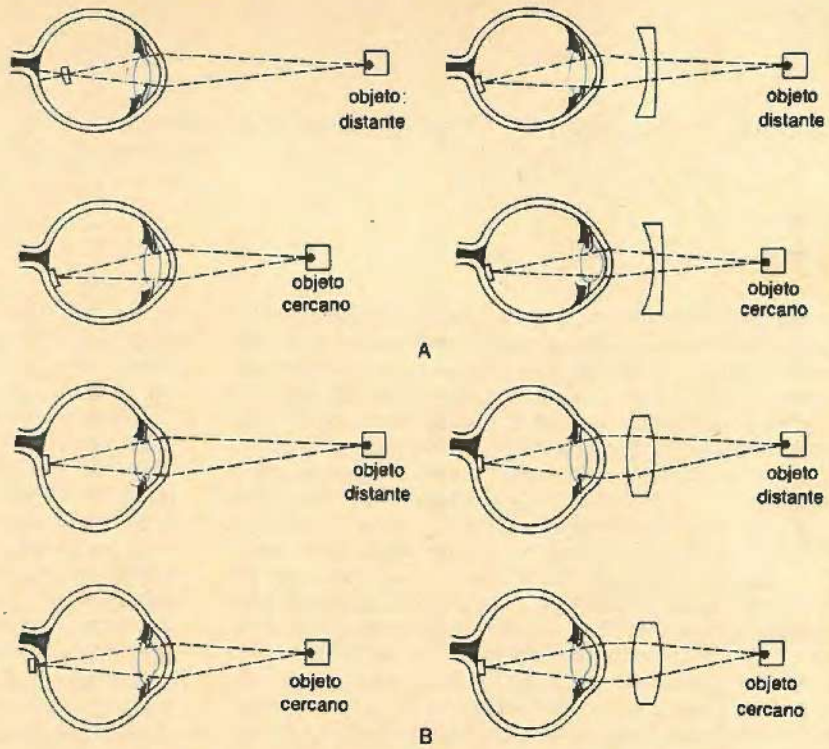


FIGURA 16-17
A En el ojo miope, los rayos de luz de una fuente distante se enfocan delante de la retina. Un lente cóncavo colocado delante del ojo dobla hacia afuera los rayos de luz, de tal manera que converjan sobre la retina. Cuando se ven objetos cercanos a través de lentes cóncavos, el ojo se acomoda para enfocar la imagen sobre la retina. B El ojo hipermétrope debe acomodarse para enfocar la imagen de los objetos distantes sobre la retina. (El ojo normal ve los objetos distantes a través del cristalino estirado y aplanado.) El poder de acomodación del cristalino es suficiente para los objetos distantes, y éstos se ven con suficiente claridad. Pero el cristalino no logra acomodarse suficientemente para enfocar sobre la retina los objetos cercanos, y éstos aparecen borrosos. Un lente convexo hace converger los rayos de luz antes de que entren al ojo, y permiten al cristalino del ojo funcionar de manera normal.

tipos celulares y le da al fotopigmento las sensibilidades específicas respecto de la luz, es decir, determina si responde a cualquier luz, o en forma selectiva a la roja, azul, o verde. La energía fótica (o sea, la luz) actúa sobre el cromóforo, el cual se separa luego de la opsina, cambiando la configuración molecular. Después de esta degradación del fotopigmento en presencia de la luz, la molécula de cromóforo se reorganiza y se agrega nuevamente a la opsina para restablecer el fotopigmento. Así pues, la única acción de la luz en la vista es la de cambiar el cromóforo; todo lo demás que se encuentre en la secuencia que conduce a la visión –en el orden químico, fisiolcgico, o psicológico– es una "obscura" consecuencia de esta única reacción a la luz.

Por contener rodopsina, las células receptoras de los bastoncitos son de mucha sensibilidad, hasta el punto de ser capaces de detectar cantidades muy reducidas de luz y actuar como receptores en condiciones de iluminación escasa y en la visión nocturna. Sus respuestas que únicamente presentan sombras de color gris, no indican color sino brillo. Su *agudeza*, esto es, su capacidad de distinguir un punto de otro en el espacio, es muy escasa. Los bastoncitos son los más numerosos en la retina periférica, es decir, en la parte más cercana al cristalino, y se hallan ausentes del centro mismo de la retina (la *fóvea*) (Figura 16-14). Hay tres tipos de conos, cada uno de los cuales contiene uno de los tres fotopigmentos destinados a la visión de los colores. Los conos operan tan sólo a niveles altos de iluminación y son los fotorreceptores para la visión diurna. La agudeza visual de los conos es muy alta, y por hallarse concentrados en el centro de la retina, es esta parte la que utilizamos para la visión de detalles mínimos.

Cada célula receptora de la retina (sea bastoncito o cono) hace sinapsis con una segunda neurona (una célula *bipolar*, Figura 16-19), la cual a su vez hace sinapsis con una célula *ganglionar*. Los axones de las células ganglionares forman un haz denominado nervio óptico (Figura 16-14), el cual pasa directamente hacia el interior del cerebro. Por lo general las células receptoras de los conos tienen líneas relativamente

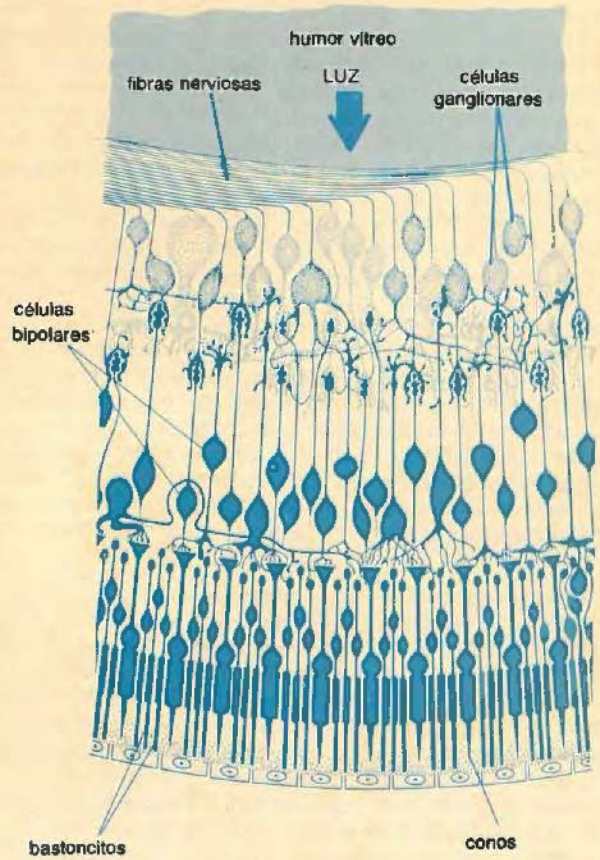


FIGURA 16-18
Retina humana. La luz que entra al ojo debe pasar a través de las fibras y células de la retina antes de llegar a los extremos sensibles de los bastoncitos y conos. (*Adaptado de Gregory.*)

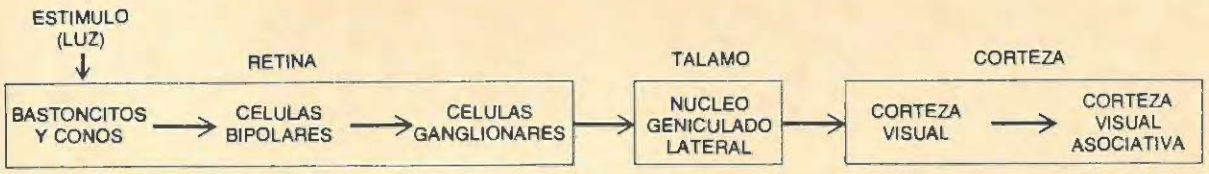


FIGURA 16-19
Diagrama de las células de la vía visual.

directas que van al cerebro; esto es, cada célula bipolar recibe un estímulo sináptico de conos relativamente escasos, y cada célula ganglionar recibe estímulo sináptico de células bipolares relativamente escasas. Esta falta relativa de convergencia suministra información precisa acerca del área de la retina que fue estimulada, pero ofrece poca oportunidad para que la adición de eventos de subumbral desencadenen la célula ganglionar. Y a la inversa, muchas células de bastoncitos convergen hacia células bipolares y ganglionares, y aunque la agudeza es poca, son buenas las oportunidades para la adición espacial y temporal. Por lo tanto, una intensidad de estímulo de luz relativamente baja que causaría tan sólo una respuesta de subumbral en una célula ganglionar de cono, puede causar un potencial de acción en una célula ganglionar de bastoncito. Así pues, la diferencia de agudeza y sensibilidad a la luz entre la visión de los bastoncitos y los conos se debe al menos, en parte, a los patrones de conexión anatómica de la retina.

Estas diferencias explican la razón de que los objetos de un teatro oscurecido no se distingan y aparezcan tan sólo en sombras de color gris; con tal iluminación baja, los conos no llegan al umbral y no alcanzan a hacer fuego, de suerte que toda la visión es suministrada por la visión de los bastoncitos, la cual es más sensible pero menos precisa. La pérdida de la agudeza visual con la escasez de luz se debe en parte al desplazamiento que se opera de los receptores de los conos a los receptores de los bastoncitos.

La sensibilidad del ojo mejora después de estar a oscuras por algún tiempo, debido a la *adaptación a la oscuridad*. La teoría moderna de la adaptación y la oscurirdad tiene todavía muchos problemas sin resolver pero en general afirma que la excitabilidad de las vías visuales de los bastoncitos depende del número de moléculas de rodopsina intactas que haya en los bastoncitos. Frente a una luz brillante se degradan tantas moléculas de rodopsina de los bastoncitos que éstos carecen de eficiencia, y la visión se debe principalmente a la activación de los conos. Cuando la persona se desplaza de un sitio de luz brillante a un cuarto oscuro, hay relativamente pocas moléculas intactas de rodopsina, pero al regenerarse lentamente la rodopsina en la oscuridad, mejora la sensibilidad visual.

Codificación del sistema visual Los códigos para la información aferente que conduce a la visión se han estudiado en forma considerablemente detallada. Hemos escogido, por lo tanto, la descripción más o menos minuciosa de la codificación visual a fin de ilustrar los mecanismos generales de codificación, haciendo ver el grado de procesamiento que ocurre a cada nivel de las vías aferentes, y demostrando así la complejidad de los mecanismos de codificación. Esta exposición se basa en la investigación realizada principalmente con ranas, gatos, y monos, pero se aplica casi con certeza igualmente al hombre. En la mayoría de estos experimentos se proyectaron en una pantalla, frente al animal anestesiado, formas visuales simples tales como barras blancas sobre un fondo negro, mientras se registraba la actividad de las células individuales del sistema visual. Las diferentes partes de la retina podían estimularse variando la posición de la barra en la pantalla. Nos referiremos constantemente a los campos receptivos de las neuronas que hay dentro de la vía visual y a las respuestas de estas neuronas a la luz. Es básico reconocer que solamente los bastoncitos y los conos responden directamente a la luz; todos los demás componentes de la vía se hallan sólo bajo la influencia del estímulo sináptico. Cuando hablamos pues del campo receptivo de una neurona de la vía visual, queremos indicar aquella área de la retina que, al ser estimulada, puede influir en la actividad de esa neurona. De manera similar, la "respuesta de la neurona a la luz" es realmente su respuesta a la actividad nerviosa que, iniciada por la luz que cae en los bastoncitos y conos, se desarrolla dentro de la vía visual. Seguiremos el procesamiento de la información, dilucidado mediante estos experimentos pasando por las diversas etapas de la vía visual, y comenzando por el nivel de las células ganglionares (Figura 16-19).

Retina Se ha descubierto que aún en esta etapa temprana del sistema visual ocurre ya el procesamiento de datos en medida sorprendente. Las células ganglionares de la retina descargan en forma espontánea, es decir, hacen fuego en ausencia de cualquier estímulo de luz. Esta actividad espontánea le da a la célula una segunda señal importante con la cual ha de trabajar; puede así aumentar o disminuir su tasa de fuego. Cada cadena de célula receptora-célula bipolar-célula ganglionar está sinápticamente conectada con otras cadenas similares mediante células que conducen en forma lateral a través de la retina. Estas interconexiones que ocurren a nivel tanto celular bipolar como celular ganglionar suministran las vías mediante las cuales muchas células receptoras convergen hacia una sola célula ganglionar. Mientras mayor es el grado de convergencia, tanto mayor es el área de la retina que puede influir en la célula ganglionar.

Los campos receptivos de las células ganglionares son circulares, es decir, cualquier luz que caiga dentro de un área circular específica de la retina influye en la actividad de determinada célula ganglionar. La respuesta de la célula ganglionar varía notablemente según la región del campo receptivo que se estimule. Algunas células ganglionares aceleran su tasa de fuego cuando una mancha de luz se dirige al centro de su campo receptivo y reducen dicha tasa cuando se estimula la periferia. Se dice que una célula tal tiene un centro *encendido* (on). En la Figura 16-20A se observa la actividad de una célula ganglionar de este tipo. Otras células ganglionares, tales como la célula 2 (Figura 16-20), tienen exactamente la respuesta contraria, y disminuyen su actividad cuando se estimula el centro del campo receptivo (Figura 16-20B), mientras aumentan su actividad cuando la luz estimula la periferia (Figura 16-20C). Obsérvese la actividad espontánea de la célula del centro *apagado* y la inhibición repentina de su actividad cuando se enciende la luz. A menudo cuando se estimula la región intermedia del campo receptivo, la célula responde tanto cuando se enciende la luz como cuando se la apaga (off), es decir, tiene una respuesta del *encendido* y *apagado* (on-off). Una célula ganglionar puede, por lo tanto,

dar una respuesta de *encendido*, de *apagado*, o de *encendido-apagado*, según la región de su campo receptivo que se estimule.

Más aún, es posible modificar en gran manera el patrón básico de la actividad de las células ganglionares. Una respuesta de *encendido* se incrementa, o sea, crece la frecuencia de fuego de los potenciales de acción, si es mayor la intensidad de la mancha de luz, si es mayor el diámetro de la mancha, o si la mancha se mueve. La respuesta de *encendido* disminuye si el diámetro de la mancha aumenta tanto de tamaño que llega a incluir las regiones de *apagado* adyacentes o si se observa simultáneamente una segunda mancha en una región de *apagado* cercana.

Esta gran flexibilidad del patrón de respuesta de una célula ganglionar individual indica que una serie compleja de eventos ha ocurrido aun antes de la información salir de la retina. Sin embargo, una célula ganglionar sola no puede llevar información específica. Una célula ganglionar individual (Figura 16-21, célula I) puede responder con un patrón de *encendido-apagado*, o sea, con dos brotes de actividad separados por una pausa corta, si es estimulada en la región apropiada de su campo receptivo (Figura 16-21, célula IA). El mismo patrón de actividad ocurre cuando la mancha de luz se dirige al centro de *encendido* del campo receptivo y se prende y apaga dos veces (Figura 16-21, célula IB), cuando la mancha de luz se dirige a la periferia de *apagado* del campo receptivo, y se la enciende y apaga dos veces (Figura 16-21, célula IC), y cuando la mancha se dirige al centro de *encendido*, se la prende, y se le aumenta luego repentinamente la intensidad (Figura 16-21, célula ID). El patrón de actividad que se transmite al cerebro es el mismo en los cuatro casos, pero muchas células ganglionares que responden simultáneamente, o casi, al patrón de estímulo de sus campos receptivos individuales pueden llevar una gran cantidad de información altamente específica. Obsérvese (Figura 16-21) la forma tan sencilla en que se diferencian las cuatro condiciones de estímulo cuando se evalúan simultáneamente las actividades de la célula I y las de la célula II[1].

Los axones de las células ganglionares forman el nervio óptico, el cual pasa al cerebro. Los nervios ópticos de ambos ojos se encuentran cerca del centro de la cabeza donde algunas de las fibras cruzan al lado opuesto del cerebro. Este cruzamiento parcial les suministra a ambos hemisferios cerebrales el estímulo procedente de ambos ojos. Después de entrar al cerebro las vías visuales pasan al *núcleo geniculado lateral* del tálamo.

Núcleo geniculado lateral El campo receptivo de una célula geniculada lateral individual, o sea, aquella área de la retina que, cuando se estimula, puede influir en la actividad de la neurona geniculada lateral, se asemeja a la de la célula ganglionar de la retina en el hecho de ser concéntrica con un patrón de centro de *encendido*-periferia de *apagado* o viceversa. El movimiento del estímulo a través del campo receptivo de una célula produce siempre una respuesta más fuerte que la de un estímulo estacionario, pero el aumento no depende de la dirección del movimiento.

[1] Aunque aparentemente las respuestas de la célula II podrían diferenciar satisfactoriamente entre las cuatro condiciones de estímulo. Por ejemplo, la pauta de fuego transmitida al cerebro por la célula II podría haber sido similar a la indicada en la parte A (Fig. 16-21, célula II A) Si el estímulo luminoso se hubiera dirigido al centro del campo receptivo y regresado un poco después de lo que realmente fue.

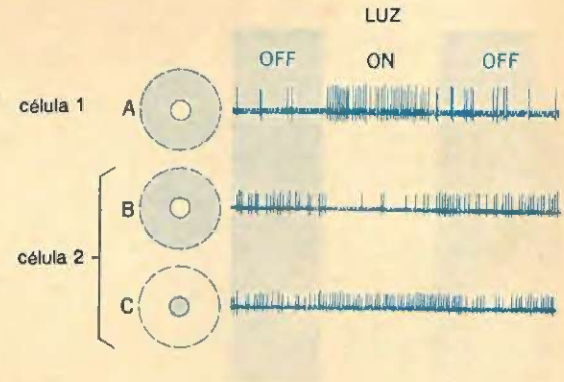


FIGURA 16-20
Registro de la actividad de una célula ganglionar. A Respuesta de una célula ganglionar de centro de "encendido" (célula 1) que aumentó su actividad cuando la luz estimuló el centro de su campo receptivo. B La actividad de una célula de centro de "apagado" (célula 2) se suprime cuando se estimula el centro de su campo receptivo. C La misma célula de centro de "apagado" aumenta su actividad cuando la luz se reduce a la periferia. (*Adaptado de Hubel y Wiesel, J. Physiol.*, **154**.)

Corteza visual La información visual parcialmente procesada se transmite a lo largo de los axones de las neuronas geniculadas laterales a la *corteza visual primaria*, donde continúa el procesamiento. Aunque los campos receptivos de las células ganglionares de la retina y de las neuronas geniculadas laterales sean de ordinario concéntricos, y sus centros sean de *encendido* o *apagado*, los campos receptivos de las células de la corteza visual varían ampliamente en organización. Las células corticales se clasifican como simples o complejas según los estímulos a los cuales respondan. Las células *simples* tienen campos receptivos que se dividen en regiones de *apagado* y *encendido*, pero las divisiones no son ya concéntricas (Figura 16-22), y presentan una disposición de las áreas excitatorias e inhibitorias de lado con lado, y bordes rectos más bien que circulares. La luz difusa en todo el campo receptivo no produce respuesta alguna, o la emitida es muy escasa porque los efectos de las áreas de *encendido* y *apagado* simultáneamente estimuladas, se excluyen mutuamente. El estímulo más efectivo es el que cubre el área de *encendido* sin extenderse al área de *apagado*, por ejemplo, franjas largas y estrechas de luz, barras oscuras y rectangulares (líneas) sobre un fondo de luz, o bordes lineales rectos entre áreas de brillo diferente. La orientación del estímulo óptimo varía de célula a célula. ¿Cómo se llega a esta profunda diferencia en la organización de los campos receptivos? Actualmente no existe una evidencia directa que demuestre la forma en que la corteza visual traduce la información que llega, pero se han hecho algunas sugerencias. Por ejemplo (Figura 16-23), una célula cortical individual de un campo receptivo similar al que se observa en la Figura 16-22A podría recibir estímulo excitatorio de muchas células geniculadas laterales de campos receptivos de *encendido*, dispuestos a lo largo de una línea recta que va a través de la retina.

Un segundo grupo de células de la corteza visual primaria tiene campos receptivos más complejos. En lo que a las células simples se refiere, algunas de las células complejas responden en forma óptima a una línea de orientación particular a través del campo receptivo pero, a diferencia de las células simples, las células complejas responden únicamente cuando el estímulo se halla en movimiento a través del campo visual (Figura 16-24). Las *células complejas* no tienen separación alguna que divida sus campos receptivos en partes

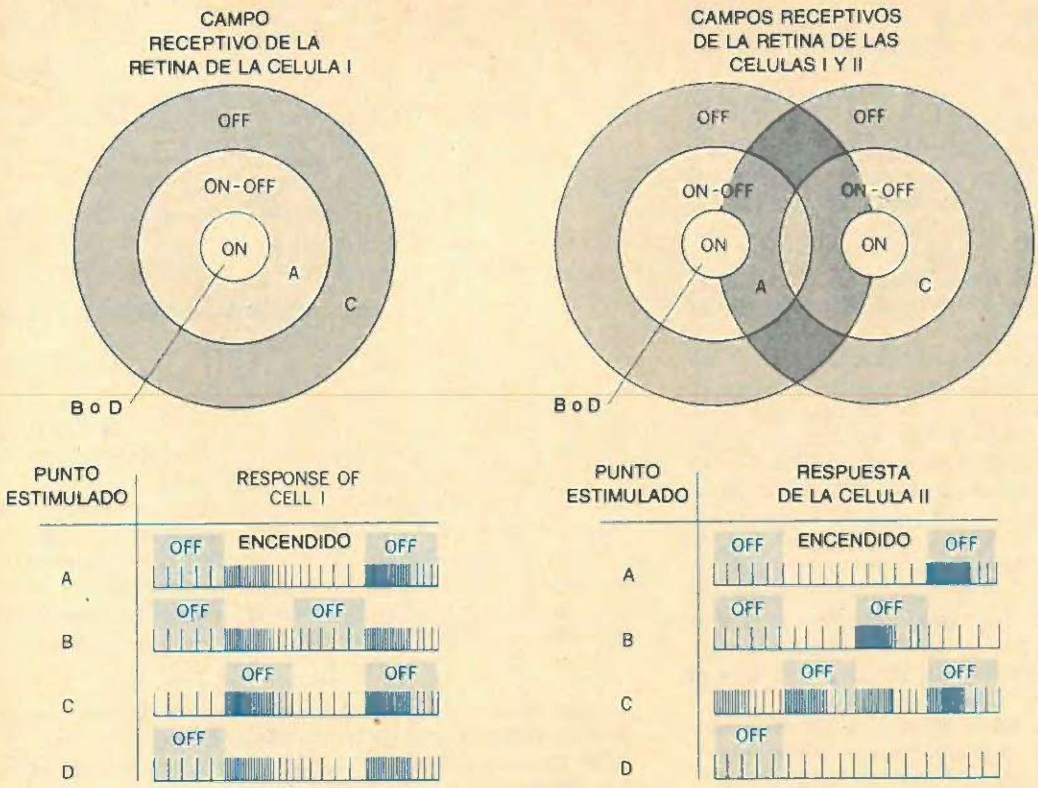


FIGURA 16-21

Las letras A, B, C y D de los campos receptivos de las células I y II representan los puntos del estímulo luminoso. Determinada célula ganglionar de centro encendido (célula I) responde con un solo patrón a cuatro configuraciones diferentes de estímulo; no lleva, por lo tanto, información específica. La activación simultánea de dos neuronas permite discriminar entre los cuatro eventos diferentes. En este caso, la sola célula II suministra información específica, pero en otras condiciones de estímulo, la célula II podría ser incapaz de suministrar información específica, y se requeriría la actividad de una neurona adicional.

inhibitorias y excitatorias. La mayoría de las células de los niveles corticales pueden recibir la influencia de uno u otro ojo, siendo similar para ambos ojos el estímulo más efectivo en cuanto a forma, orientación y frecuencia de movimiento. La respuesta cortical aumenta cuando se estimulan simultáneamente los dos ojos. Las células complejas activan a su vez, otras que son hipercomplejas.

Las interconexiones múltiples de las vías visuales se hallan allí para suministrar un procesamiento activo de datos más bien que para la simple transmisión de potenciales de acción. Por medio de estos intrincados circuitos celulares, las células de las vías visuales responden tan sólo a rasgos seleccionados del mundo visual. Están organizadas para manipular la información de líneas, contrastes, movimientos, y colores, pero no son muy buenas detectoras de intensidad. Nótese asimismo que el sistema visual, en vez de formar una imagen en el cerebro, forma mediante la activación simultánea de muchas neuronas un patrón eléctrico específicamente codificado.

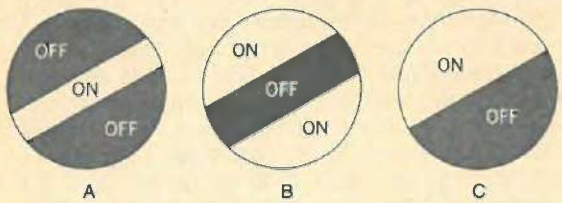


FIGURA 16-22

Los campos receptivos de la retina de las células corticales simples, no se encuentran ya dispuestos de manera concéntrica, sino organizados para suministrar información acerca de líneas y bordes. (*Adaptado de Hubel y Wiesel, J. Physiol.*, **160**.)

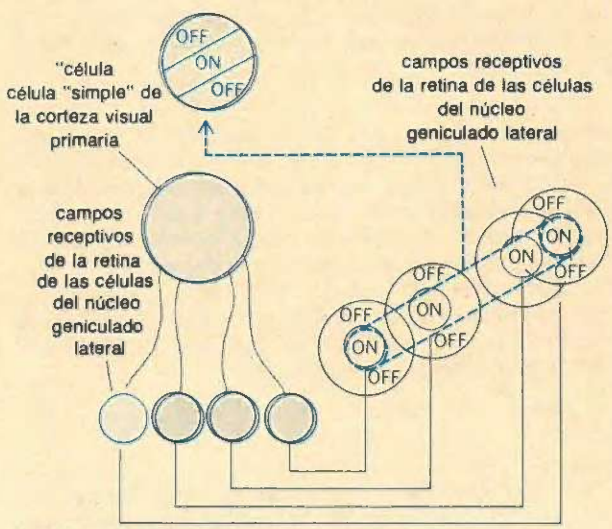


FIGURA 16-23

Forma posible en que numerosos campos receptivos de la retina de centros de encendido podrían originar en la corteza un campo receptivo en forma de hendidura. (*Adaptado de Hubel y Wiesel, J. Physiol.*, **160**.)

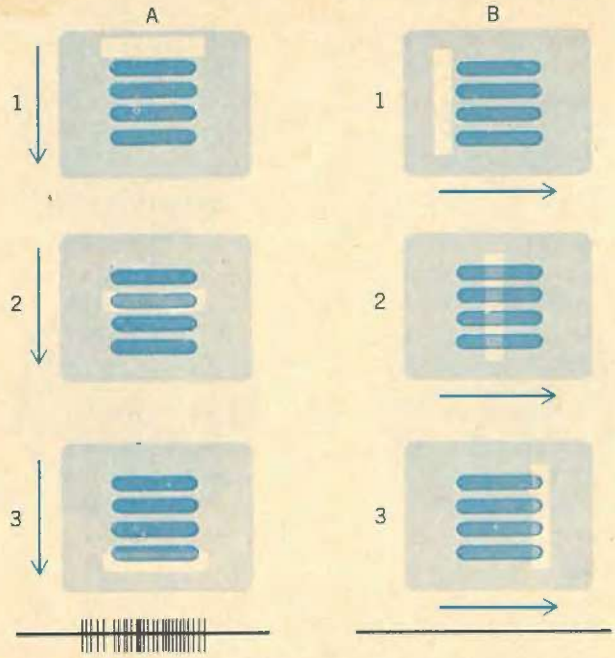


FIGURA 16-24
Las células corticales complejas aumentan la frecuencia de sus potenciales de acción solamente cuando una barra de luz se desplaza a través del campo visual, en una dirección específica (por ejemplo, en forma vertical, como en A) y no en ninguna otra dirección (por ejemplo, en forma horizontal, como en B). La actividad registrada de las células aparece en las señales de la parte inferior.

Visión de los colores La luz es la fuente de todos los colores. Pigmentos tales como los que mezcla un pintor, sirven tan sólo para reflejar, absorber, o transmitir diferentes longitudes de onda de luz, aunque la naturaleza de los pigmentos determina la forma en que la luz de las diferentes ondas ha de reaccionar. Por ejemplo, un objeto aparece rojo porque todas las longitudes de onda diferentes de las de 565 nm son absorbidas por el material; la luz de 565 nm se refleja para excitar el fotopigmento de la retina sensible al color rojo. La luz que se percibe como color blanco es una mezcla de todas las longitudes de onda, y el color negro es la ausencia de toda luz. La sensación de cualquier color puede obtenerse mediante la mezcla apropiada de tres luces, roja, azul, y verde (Figura 16-25). La luz y pigmentos son propiedades del mundo físico, pero el color existe tan sólo como sensación en la mente del sujeto. El problema para el científico consiste en descubrir la forma en que la percepción de un mundo abigarrado se origina en paquetes de energía fótica de longitudes de onda variables.

La visión de los colores empieza con la activación de los fotopigmentos en las células receptoras de los conos. Las retinas humanas normales encierran, como lo hemos visto, conos que contienen fotopigmentos sensibles al rojo y al verde, o al azul, los cuales responden en forma óptima a las longitudes de onda de luz de 565, 540, y 435 nm, respectivamente. Aunque cada tipo de cono es excitado en la forma más eficiente por la luz de determinada longitud de onda, responde asimismo a otras longitudes; así pues, respecto de determinada longitud, los tres tipos de cono son excitados en grados diferentes. Por ejemplo (Figura 16-26), en respuesta a una luz de 540 nm de longitud de onda, los conos del verde hacen fuego al máximo, los conos del rojo a un nivel de dos tercios de su frecuencia máxima, y los conos del azul permanecen absolutamente inactivos. Nuestra sensación del color depende de las proporciones de salida de estos tres tipos de cono.

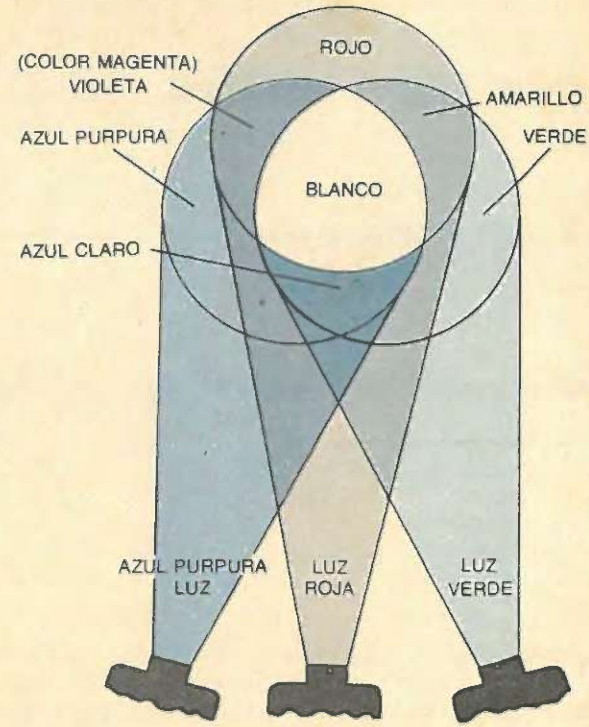


FIGURA 16-25
Todos los colores conocidos pueden producirse mediante las diferentes combinaciones de las tres longitudes primarias de onda de la luz, que dan origen a las sensaciones del rojo, el azul y el verde.

El hecho de haber tres tipos diferentes de células de conos explica los diversos tipos de ceguera respecto de los colores. La mayor parte de la gente (más del 90 por ciento de la población masculina, y más del 99 por ciento de la población femenina) tiene una visión cromática normal, es decir, tal visión es determinada por la actividad diferencial de los tres tipos de conos. La mayor parte de la gente ciega a los colores

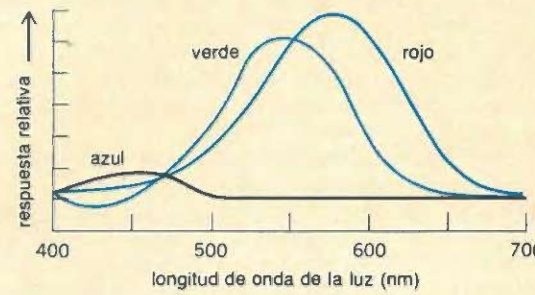


FIGURA 16-26
Respuesta de los tres fotopigmentos a la luz de las diferentes longitudes de onda.

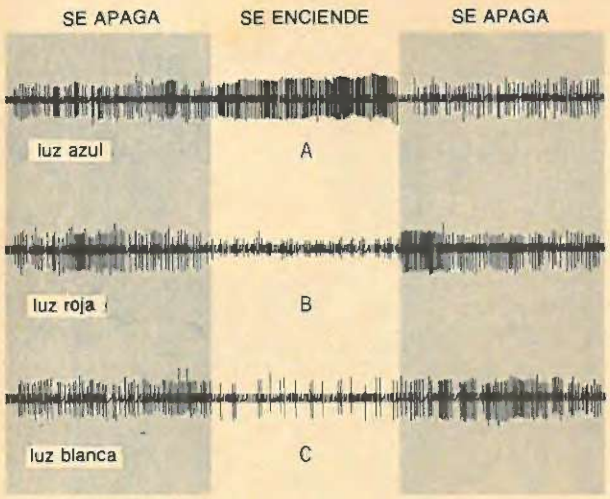


FIGURA 16-27
Respuesta de una sola célula ganglionar a la luz azul (A), roja (B), y blanca (C). (*Adaptado de Hubel y Wiesel, J. Physiol.*, **154**.)

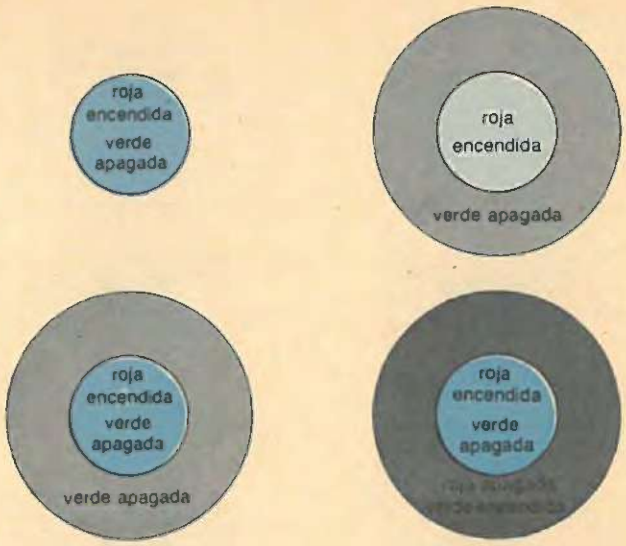


FIGURA 16-28
Los campos visuales de las células de tipo opuesto pueden tener numerosas disposiciones diferentes.

(o mejor, de visión defectuosa de los colores) parece carecer de uno de los tres fotopigmentos, y su visión cromática se forma, por lo tanto, mediante la actividad fiferencial de los dos tipos restantes de conos. Por ejemplo, las personas de visión defectuosa del verde ven como si tuvieran únicamente conos sensibles al rojo y al azul.

Las células que procesan la visión de los colores siguen las vías descritas anteriormente para los procesadores de líneas y contrastes (Figura 16-19). Los conos hacen sinapsis con las células bipolares, y éstas, con las células ganglionares, ocupándose simultáneamente cada célula ganglionar individual de la información de dos conjuntos de conos. Un tipo de célula ganglionar recibe estímulo de los conos del rojo y del verde. Los estímulos son aditivos de tal manera que la célula ganglionar responde más activamente cuando está recibiendo el estímulo de los conos activados del rojo y el verde que cuando recibe el estímulo del rojo o del verde solamente. La respuesta de estas células recibe también gran influencia de la intensidad o brillo de la luz. En efecto, cuando la intensidad es suficientemente grande, estas células responden a las longitudes de onda de todo el espectro. Codifican el brillo más bien que los colores específicos. Un segundo tipo de célula ganglionar codifica colores específicos y se denomina *célula de colores opuestos*. Estas células reciben estímulo excitatorio de uno de los tres tipos de cono, y estímulo inhibitorio de otro. Por ejemplo, la célula de la Figura 16-27 hizo fuego con una fuerte respuesta de *encendido* al ser estimulada por una luz azul, pero cuando ésta fue remplazada por una luz roja, el fuego se suprimió en gran manera. La célula dio una débil respuesta de *apagado* al ser estimulada con una luz blanca porque ésta contenía longitudes de onda tanto de luz azul excitatoria como de roja inhibitoria.

Las células ganglionares de la retina se proyectan a las células geniculadas laterales del tálamo donde una gran parte de las células son del tipo de color opuesto. Algunas de las células tienen una disposición de centro-contornos con relación a sus campos receptivos. Por ejemplo, una luz roja en el centro de su campo receptivo aumenta su actividad, y una luz verde en la periferia del campo receptivo disminuye la actividad celular. En la Figura 16-28 se observan ejemplos de algunas de las diferentes disposiciones de los campos receptivos de las células de tipo opuesto. Hay asimismo células no-opuestas en el geniculado lateral cuyos campos receptivos son activados por la luz de muchas longitudes de onda en un espectro amplio de colores.

Este aspecto opuesto de la visión cromática significa que la percepción de un miembro del par se asocia con la disminución de sensibilidad al otro. Por ejemplo, la actividad neurónica que origina la percepción del verde inhibe las vías a la percepción del rojo. Este mecanismo de la célula opuesta explica los colores inducidos que aparecen en las postimágenes. Si se fija durante 20 segundos la vista en un punto negro situado en el centro de tres cuadrados concéntricos, el primero verde, el segundo amarillo y el tercero gris, e inmediatamente después se le fija en una superficie blanca, la postimagen será la de un cuadrado rojo bordeado de azul porque el retiro de las imágenes verdes y amarillas permite que se perciban los miembros rojo y azul del par, por uno o dos instantes, al desaparecer la inhibición. Como se dijo antes, la ceguera humana al color rojo que es relativamente frecuente, se ha atribuido a un fotopigmento que se forma de manera anormal, o bien, falta en una de las células de los conos, pero puede obedecer también a la escasez de células opuestas de rojo y verde.

Así pues, un tipo de conducta de pulsión-tracción, en que las neuronas apareadas responden en direcciones opuestas, es un rasgo común del sistema de codificación visual. Una célula responde cuando se enciende la luz, la otra cuando se la apaga; una célula es sensible a la iluminación del centro del campo receptivo, la otra a la luz de la periferia; una es sensible al rojo, la otra al verde; una es excitatoria, la otra inhibitoria. Los pares de neuronas que tienen conductas opuestas destacan los *contrastes* de los estímulos visuales; gran parte de nuestra percepción visual depende de tales contrastes.

Control del movimiento ocular

Los conos se hallan altamente concentrados en un área especializada de la retina conocida como fóvea, y las imágenes enfocadas allí se ven con agudeza máxima. A fin de mantener la imagen visual enfocada en la fóvea, los músculos oculares realizan cuatro tipos principales de movimientos.

1 **Búsqueda de blancos oculares** Este tipo de movimiento denominado *sacádico* es una sacudida limitada y rápida. Además de buscar el campo visual mueve la imagen que hay en los receptores a fin de impedir la adaptación. En efecto, si

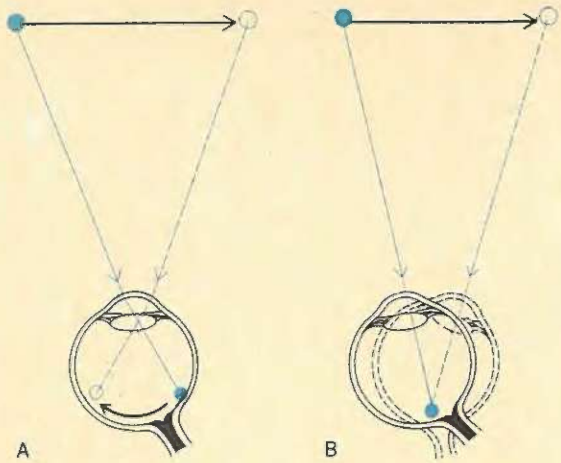


FIGURA 16-29
El movimiento de un objeto se percibe A cuando el ojo permanece estacionario y la imagen se desplaza a través de la retina, y B cuando el ojo se mueve y la imagen permanece estacionaria.

se detienen tales movimientos oculares, bastan pocos segundos para que se desvanezcan los colores y la mayoría de los detalles. Dichos movimientos sacádicos se hallan entre los más rápidos del cuerpo. Este patrón de períodos de fijación rápida interrumpida por cambios instantáneos ocurre, por ejemplo, mientras se examina un objeto o se lee algo. Aunque estos movimientos generalmente son modificados por la información visual, ocurren también durante ciertos períodos de sueño cuando los ojos están cerrados. Tal vez se asocien en ese caso con la "observación" de la imaginería visual de los sueños.

2 **Seguimiento de objetos visuales** Estos movimientos suaves hacen que los ojos sigan un objeto en caso de moverse éste a través del campo visual. Requieren una retroalimentación continua de la información visual acerca del objeto en movimiento.

3 **Compensación de los movimientos de la cabeza** Si se enfoca un objeto visual estacionario en la fóvea, y la cabeza se mueve hacia la izquierda, los ojos deben moverse en igual medida hacia la derecha en caso de que la imagen del objeto haya de permanecer enfocada en la fóvea; si la cabeza se mueve hacia arriba, los ojos deben moverse hacia abajo.

4 **Convergencia** Este tipo de movimiento se utiliza para seguir un objeto en la profundidad del campo visual, tornando los ojos hacia adentro cuando el objeto se acerca, y hacia afuera cuando se aleja.

Los cuatro tipos de movimiento parecen estar controlados por sistemas nerviosos separados aunque colaboran casi en todos los movimientos oculares. A excepción de aquellos movimientos oculares que compensan los movimientos de la cabeza, los sistemas de control dependen de la información procedente de la retina. Los movimientos de compensación obtienen su información acerca del movimiento de la cabeza, de los canales semicirculares del sistema vestibular, el cual se explicará brevemente.

Los movimientos oculares desempeñan pues varias funciones importantes pero presentan el problema de la localización del estímulo. Por ejemplo, cuando los ojos y la cabeza permanecen estacionarios, la imagen de un objeto en movimiento se desplaza a través de los receptores y da origen a señales procedentes de las retinas (Figura 16-29A). Recuérdese que la mayoría de las neuronas de las vías visuales hacen fuego a tasas diferentes, en respuesta a los estímulos en movimiento o estacionarios. Cuando los ojos siguen un objeto en movimiento, la imagen permanece sin embargo relativamente estacionaria en la retina sin que ésta pueda indicar movimiento alguno (Figura 16-29B). Dado que vemos todavía el movimiento del objeto, la rotación de los ojos en la cabeza puede permitir evidentemente la percepción del movimiento y apreciaciones más o menos exactas de la velocidad. Además, cuando hay movimiento debe determinarse lo que se mueve y lo que permanece estacionario con relación a algún marco de referencia. Un ejemplo evidente se presenta cuandoquiera que cambiamos de posición al caminar o al manejar un vehículo. Generalmente sabemos que el cambio se debe al movimiento de nuestro cuerpo y no al del mundo externo, pero ello implica una determinación. Si la información relacionada con el movimiento se conoce tan sólo por la visión, generalmente presumimos que los objetos mayores del campo visual están estacionarios.

Audición

La energía del sonido se transmite a través del aire como perturbación de las moléculas del aire. Cuando no hay moléculas de aire, como sucede en el vacío, no puede haber sonido. La perturbación de las moléculas de aire constituye una onda sonora y consta de regiones de compresión en las cuales las moléculas de aire se encuentran muy cercanas entre sí y a presión alta, en alternación con áreas de rarefacción donde las moléculas se hallan más esparcidas y la presión es más baja. Cualquier cosa capaz de crear tales perturbaciones puede servir de fuente de sonido. Un diapasón en reposo no emite sonido alguno (Figura 16-30), pero si se lo golpea fuertemente produce un tono puro. Al moverse los brazos del diapasón, impelen las moléculas de aire que están al frente creando así una zona de compresión, y alejan las moléculas que se hallan detrás, dejando así una zona de rarefacción (Figura 16-30B). Al moverse en dirección opuesta crean nuevamente ondas de compresión y rarefacción (Figura 16-30C). Las moléculas de un área de compresión impelidas por la punta vibrante del diapasón dan contra las moléculas contiguas, las impelen, y crean una nueva región de compresión. Las moléculas individuales recorren sólo distancias cortas pero la perturbación pasada de una molécula a otra puede recorrer muchas millas, y es en estas perturbaciones (ondas sonoras) donde se transmite la energía sonora. El sonido muere sólo cuando se ha disipado tanta cantidad de la energía sonora original que una onda sonora no puede ya perturbar las moléculas de aire que hay a su alrededor. Se dice que el tono emitido por el diapasón es *puro* porque las ondas de rarefacción y compresión se hallan regularmente espaciadas. Las ondas del habla y muchos otros sonidos comunes, en vez de espaciarse en forma regular, son ondas complejas constituidas por muchas frecuencias de vibración.

Los sonidos que el oído humano más nítidamente escucha son los que proceden de fuentes cuyas frecuencias de vibración se encuentran entre los 1.000 y los 4.000 Hz, pero la gama total de frecuencias audibles para el hombre se extiende de 20 a 20.000 Hz. La *frecuencia* de vibración de la fuente de sonido se relaciona con el tono que oímos; mientras más rápida es la vibración, tanto más alto es el tono. Podemos detectar asimismo la sonoridad y la calidad tonal, o timbre, de un sonido. La diferencia entre la disposición (o presión) de las moléculas de aire de una zona de compresión y una zona de rarefacción, esto es, la *amplitud* de la onda sonora, se relaciona con la sonoridad que escuchamos. El número de frecuencias sonoras además del tono fundamental, esto es, del grado de *pureza* de la onda sonora, se relaciona con la calidad de timbre del sonido. Podemos distinguir unos 400.000 sonidos diferentes. Podemos distinguir la nota do

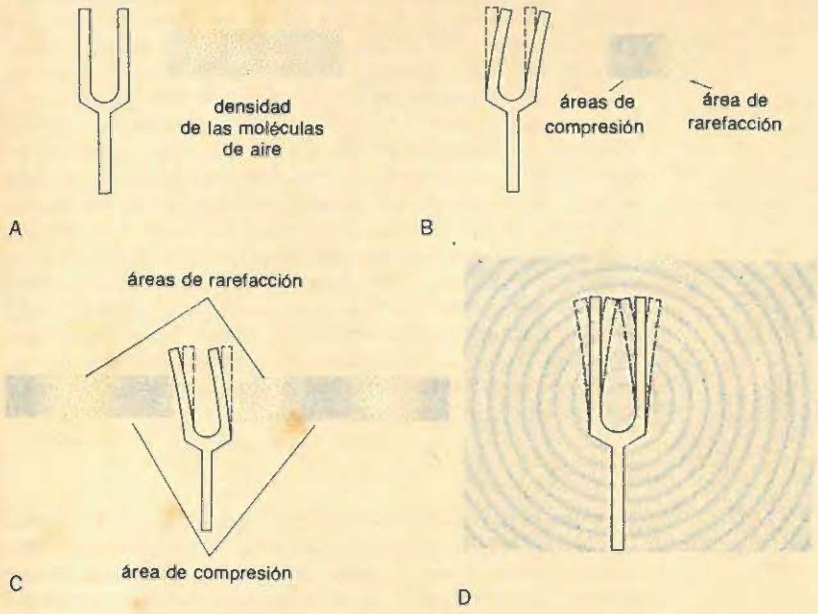


FIGURA 16-30
Formación de las ondas de sonido.

tocada en un piano, de la misma nota tocada en un violín, y podemos identificar las voces por teléfono. En forma selectiva podemos asimismo *no* oír algunos sonidos, prescindiendo del bullicio de una fiesta para concentrarnos en una voz individual. ¿Cómo realiza esto un aparato tan pequeño que cabe en una taza de té?

El primer paso de la audición está constituido ordinariamente por la entrada de ondas de presión al *canal del oído* (Figura 16-31). Las ondas repercuten desde el lado y el extremo del canal auditivo de tal manera que éste se llena con las vibraciones continuas de las ondas de presión. La *membrana del tímpano* (o simplemente *tímpano*) se estira a través del extremo del canal auditivo. Las moléculas de aire, bajo una presión ligeramente superior durante una onda de compresión, presionan la membrana doblándola hacia la parte interna. El desplazamiento de la membrana, aunque siempre reducido, es una función de la fuerza y velocidad con que las moléculas de aire la golpean, y se relaciona por lo tanto con la sonoridad. Durante la siguiente onda de rarefacción, la membrana regresa a su posición original. El tímpano, de delicada sensibilidad, responde a las diversas presiones de las ondas sonoras, vibrando lentamente en respuesta a los sonidos de baja frecuencia, y rápidamente en respueta a los tonos altos.

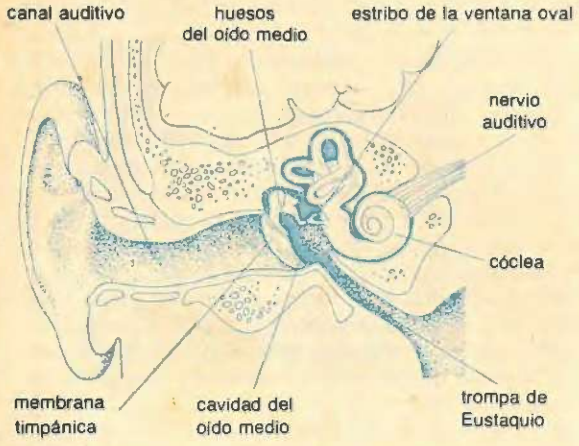


FIGURA 16-31
Anatomía del oído humano.

Es sensible a las presiones respecto de las cuales son totalmente insensibles los receptores más delicados del tacto.

El tímpano separa el canal auditivo de la *cavidad del oído medio* (Figura 16-31). Las presiones de estas dos cámaras llenas de aire son normalmente iguales pero puede producirse una diferencia con los cambios repentinos de altura como los que causa un ascensor o un avión. Esta diferencia distorsiona el tímpano y causa dolor. El canal auditivo externo se halla, por supuesto, normalmente a presión atmosférica. El oído medio está expuesto a la presión atmosférica sólo a través de la *trompa de Eustaquio*, la cual conecta el oído medio con la faringe y la nariz o la boca. La terminación en forma de ranura de la trompa de Eustaquio en la faringe se encuentra normalmente cerrada; pero durante el bostezo, la deglución, o el estornudo, cuando los movimientos musculares de la faringe abren toda la vía, la presión del oído medio se equilibra con la presión atmosférica.

El segundo paso de la audición es la transmisión de la energía sonora desde el tímpano, a través de la cavidad del oído medio, y luego a las células receptoras del *oído interno*, las cuales están rodeadas de líquido. La función principal del oído medio (Figura 16-31) es la de transferir los movimientos del aire, del oído externo a las cámaras llenas de líquido del oído interno. El tímpano está unido por una cadena de tres *huesecillos del oído medio* a una apertura cubierta por una membrana (*la ventana oval*), la cual separa el oído medio y el interno. La fuerza total ejercida sobre el tímpano se transfiere a la ventana oval, de dimensiones mucho más reducidas. La fuerza *total* ejercida sobre ésta es la misma que se ejerce sobre el tímpano, pero por ser mucho más pequeña la ventana oval, la *fuerza por unidad de área* (o sea la presión) se aumenta entre 15 y 20 veces. La ventaja adicional se logra mediante la acción de palanca de los tres huesos del oído medio. De esta manera, las cantidades mínimas de energía se transfieren al oído interno con una pérdida relativamente pequeña. La cantidad de energía transmitida al oído interno puede ser modificada por la contracción de dos músculos pequeños que se hallan en el oído medio, los cuales alteran la tensión del tímpano y la posición del tercer hueso (*estribo*) del oído medio de la ventana oval. Estos músculos protegen el delicado aparato receptor de los estímulos sonoros intensos y posiblemente ayudan a escuchar con atención rangos que superan cierta frecuencia.

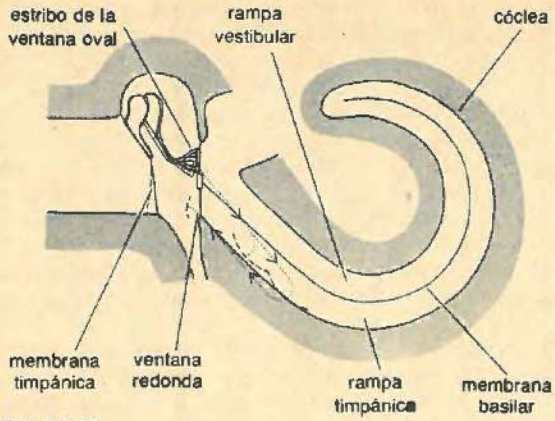


FIGURA 16-32
Regiones auditivas del oído medio y del oído interno. Se observa la posición de reposo de las membranas y huesecillos del oído medio (líneas sólidas), como también la posición posterior al desplazamiento de la membrana timpánica causado por una onda de sonido (línea punteada). Las flechas señalan las vías diferentes de dos ondas sonoras de presión de diferente frecuencia.

Hasta aquí todo el sistema se ha ocupado de la transmisión de la energía sonora al oído interno donde se hallan localizados los receptores. El oído interno o *cóclea* es una vía enrollada en el hueso temporal. Está dividida casi completamente en sentido longitudinal por la *membrana basilar* (Figuras 16-32 y 16-33). Al presionar la onda contra el tímpano, la cadena de huesecillos mece la placa terminal del estribo contra la ventana oval, doblándola hacia el interior de la cóclea. Al ocurrir esto, se produce una onda de presión en el compartimiento del oído interno (*rampa vestibular*) contra el otro lado de la ventana oval (Figuras 16-32 y 16-33). La pared del conducto vestibular es en gran parte ósea pero hay dos pasajes a través de los cuales pueden disiparse las ondas de presión. Un pasaje se encuentra hacia el extremo del conducto vestibular donde las ondas pasan alrededor del extremo de la membrana basilar, hacia el interior de un segundo compartimiento, la *rampa del tímpano*, y nuevamente a otra ventana cubierta por una membrana, la cual doblan hacia afuera, o sea, hacia el interior de la cavidad del oído medio. Sin embargo, la mayor parte de las ondas de presión se transmite a la membrana basilar, la cual se pliega hacia el interior del conducto timpánico.

El patrón de doblamiento de la membrana basilar es importante porque esta membrana contiene las células receptoras sensibles que transforman la energía sonora, es decir, la onda de presión, en potenciales de acción. Hacia el extremo de la cóclea, en vecindad inmediata con la cavidad del oído medio, la membrana basilar es estrecha y relativamente rígida, pero se hace más amplia y más elástica al extenderse a todo lo largo de la espiral coclear. El extremo rígido, contiguo a la cavidad del oído medio, vibra inmediatamente en respuesta a los cambios de presión transmitidos al conducto vestibular,

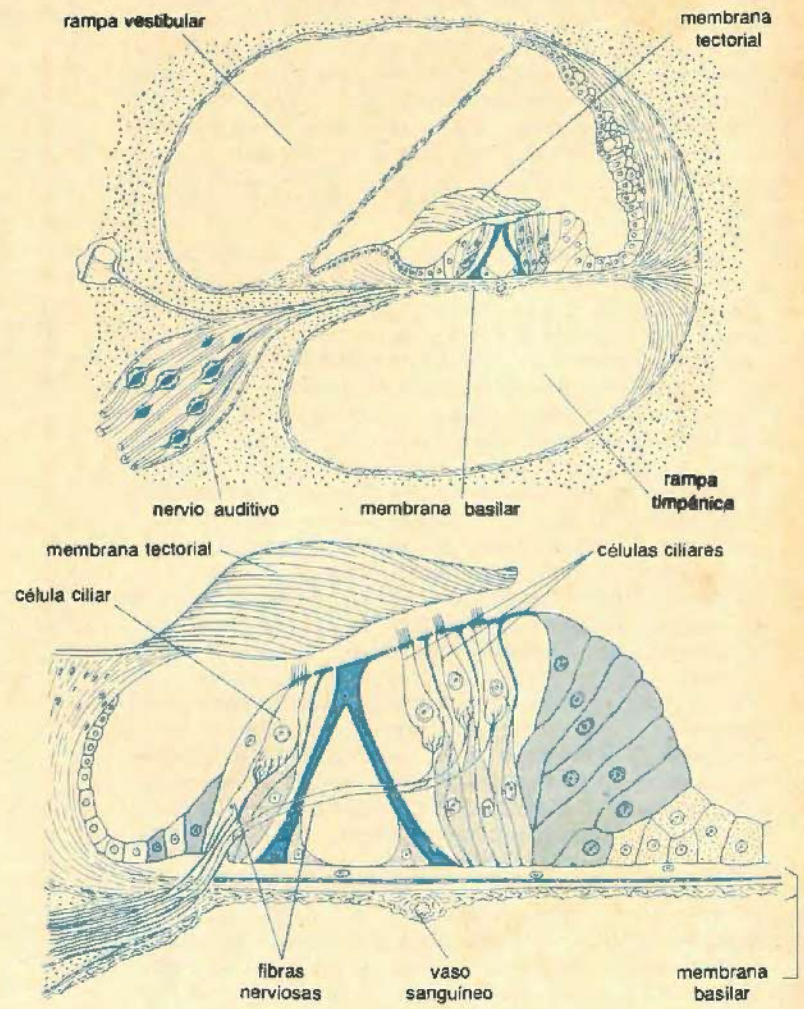


FIGURA 16-33
Corte transversal de las membranas y compartimientos del oído interno acompañado de una visión detallada de las células ciliares y otras estructuras localizadas sobre la membrana basilar. (*Adaptado de Rasmussen.*)

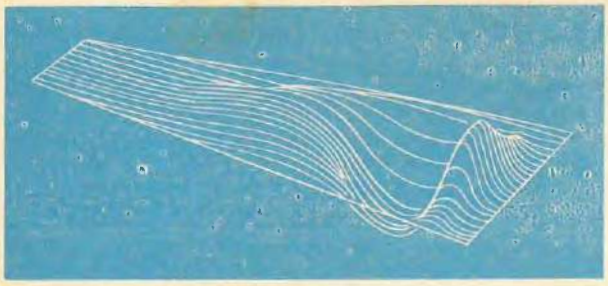


FIGURA 16-34
Movimiento ondular de la membrana basilar, en respuesta a los cambios de presión producidos en el oído interno. (*De M. Alpern, M. Lawrence y D. Wolsk, "Sensory Processes", Brooks/Cole Publishing Company, Belmont, Calif, 1968.*)

pero las respuestas de las partes más distantes son más lentas. Así pues, con cada cambio producido en la presión del oído interno se logra el paso de una onda de vibraciones por la membrana basilar (Figura 16-34).

La región de desplazamiento máximo de la membrana basilar varía con la frecuencia de vibración de la fuente de sonido. Las propiedades de la membrana en la parte más cercana a la ventana oval y al oído medio son tales que esta región resuena de manera óptima con los tonos de alta frecuencia, y resiste la mayor amplitud de vibración cuando se escuchan los tonos altos. La onda viajera muere pronto al pasar esta región. Los tonos inferiores hacen vibrar también la membrana basilar cerca de la cavidad del oído medio, pero la onda de vibración sale a lo largo de la membrana para recorrer distancias mayores. Las regiones más distantes de la membrana basilar vibran al máximo en respuesta a tonos bajos. Así pues, las frecuencias de las ondas sonoras que llegan se ordenan efectivamente a lo largo de la membrana basilar (Figura 16-35).

Cuando el desplazamiento de la membrana basilar llega al punto más alto, es máxima la estimulación de los receptores (*células ciliares*, Figura 16-33) localizados sobre la membrana. Los finos vellos que hay en la cima de las células receptoras están en contacto con la *membrana tectorial* que desde un lado se proyecta al interior. Al moverse la membrana vasilar con las ondas de presión del conducto vestibular, las células ciliares se mueven en relación con la membrana tectorial y, en consecuencia, los vellos se desplazan. En esta interacción, la energía sonora que llega se transforma de moléculas vibrantes de las ondas de presión en eventos eléctricos de las células ciliares, porque de alguna manera (sin que se conozca el mecanismo exacto) los movimientos de los vellos causan una despolarización de las células ciliares que se asemeja al potencial generador de los receptores. Las células ciliares se lesionan fácilmente con la exposición a ruidos de alta intensidad tales como los típicos conciertos de música "rock", puestos al rojo con la ayuda de amplificadores, los motores de un avión a propulsión, y las estrepitosas motocicletas. Los vellos sensoriales lesionados forman estructuras gigantescas y anormales de cilias o se echan a perder todos conjuntamente y, en casos de exposición prolongada a sonidos intensos, se degeneran por completo ciertas áreas del órgano de Corti (Figura 16-36).

En la audición normal, los potenciales mayores formados por las células ciliares activadas conducen en última instancia a la producción de potenciales de acción en las terminaciones periféricas de los nervios aferentes, y se transmiten los potenciales de acción resultantes al interior del sistema nervioso central. Cuanto mayor es la energía de la onda sonora (sonoridad), tanto mayor es el movimiento de la membrana basilar, la amplitud del potencial generador, y la frecuencia de los potenciales de acción del nervio aferente.

Con esto se completa nuestro análisis de los mecanismos receptores auditivos. Nos agradaría estar en posibilidad de seguir la codificación de la información desde el órgano de Corti hasta la corteza auditiva, como lo hicimos respecto de la visión. Sin embargo, los mecanismos precisos son considerablemente menos claros de lo que en la actualidad se conoce acerca de la visión, y por tal motivo nos abstendremos de hacerlo, exceptuada la descripción de la localización de los sonidos.

Los tiempos de ocurrencia de los sonidos son indicios importantes para detectar la localización de su fuente. En la audición (lo mismo que en la visión y la odoración), existe, respecto de la localización del estímulo, el problema de la proyección de éste a la fuente externa. Aunque los receptores estimulados por el sonido están localizados en la cóclea de los oídos internos, se percibe que la fuente del sonido es, por ejemplo, el altoparlante que se halla al otro lado del recinto. La comparación de los tiempos de aparición e intensidades de los sonidos en cada uno de los dos oídos son los dos indicios más importantes para encontrar la fuente de un sonido. En efecto, cuando se trata de localizar sonidos se torna la cabeza a fin de destacar la diferencia de tal información. La diferencia en el tiempo de aparición ayuda especialmente a localizar los sonidos de baja frecuencia (tono bajo). Un sonido originado en el lado izquierdo estimula el oído izquierdo un poco antes de estimular el derecho (Figura 16-37), presentándose ligeramente antes en el izquierdo ciertos períodos de condensación y rarefacción de cada onda sonora. El sonido es asimismo de intensidad algo superior en el izquierdo, y la diferencia en la intensidad sonora llega a ser un indicio de importancia creciente al aumentar la frecuencia sonora y elevarse el tono. El sonido se localiza en el lado en que es más fuerte.

Un experimento simple puede demostrar el papel de la desigualdad de intensidad sonora en la localización del sonido. Un tono susurrado quedamente se localiza en la mitad de la cabeza. Si mientras continúa el zumbido se tapa ligeramente un oído, la intensidad del sonido crece en ese oído por razón de las mayores repercusiones sonoras en el canal del oído bloqueado. Al aumentar de sonoridad el tono, llega a localizarse en el oído cerrado. Aun este ligero desequilibrio producido en la intensidad o sonoridad es suficiente para causar grandes cambios en la localización del estímulo. El primer paso en esta comparación ocurre en el tallo cerebral al

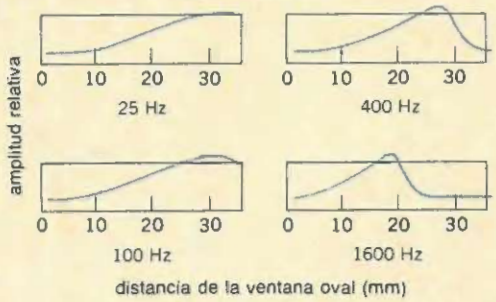
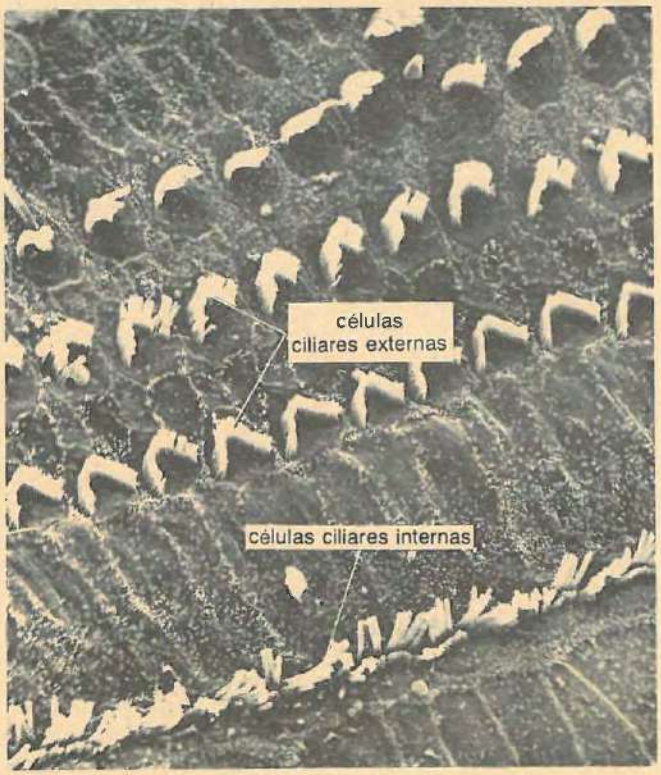
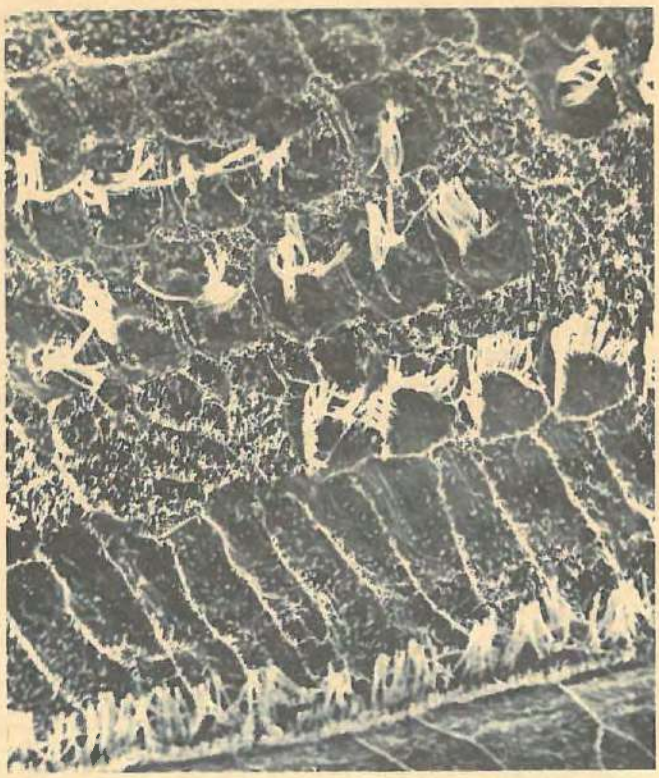


FIGURA 16-35
El punto, a lo largo de la membrana basilar, en que la onda sonora llega al máximo, varía con las diferentes frecuencias de sonido. La región de máximo desplazamiento de la membrana basilar aparece cerca del extremo de la membrana para tonos de baja frecuencia y cerca de la ventana oval y el oído medio para tonos de alta frecuencia. (*Adaptado de von Békés y Rosenblith.*)



A



B

FIGURA 16-36
Lesión del oído interno causada por un ruido intenso. A Organo normal de Corti (conejillo de indias) en que se observan las tres hileras de células ciliares externas y la hilera de células ciliares internas. B Organo de Corti lesionado después de una exposición de 24 horas a niveles de ruido típicos de la música "rock" a un nivel muy alto (banda de octava de 2.000 Hz a 120 dB). Faltan varias células ciliares externas y las cilias de otras no siguen ya el patrón normal de ordenación en W. Obsérvese también el aumento en el número y tamaño de las vellosidades de las superficies celulares (*Micrografía electrónica por Robert E. Preston. Cortesía de Joseph E. Hawkins, Kresge Hearing Research Institute.*)

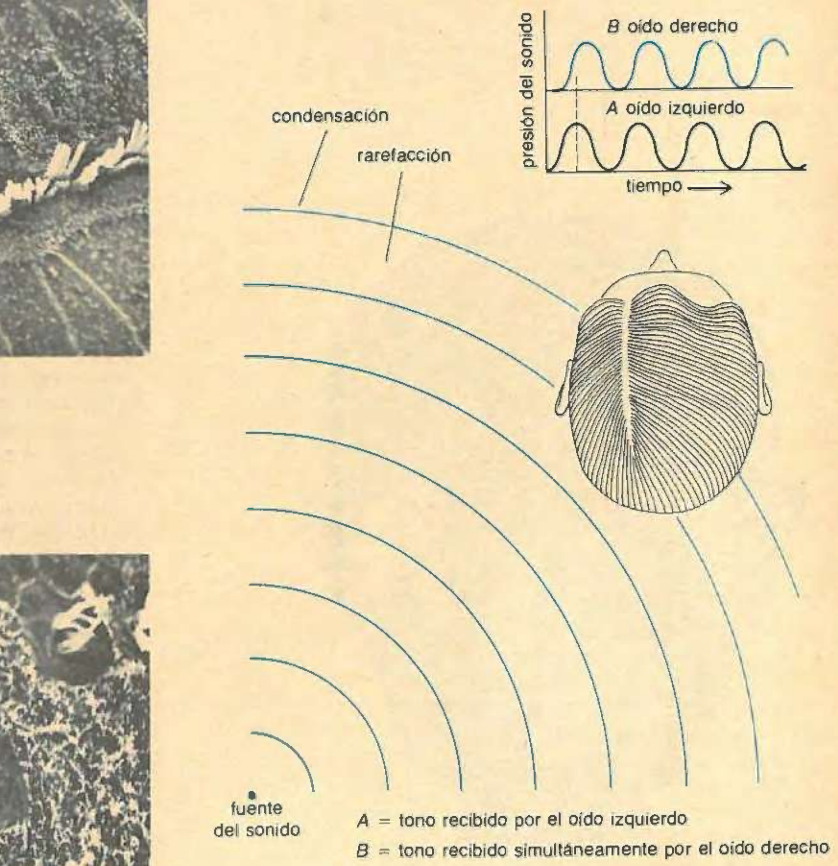
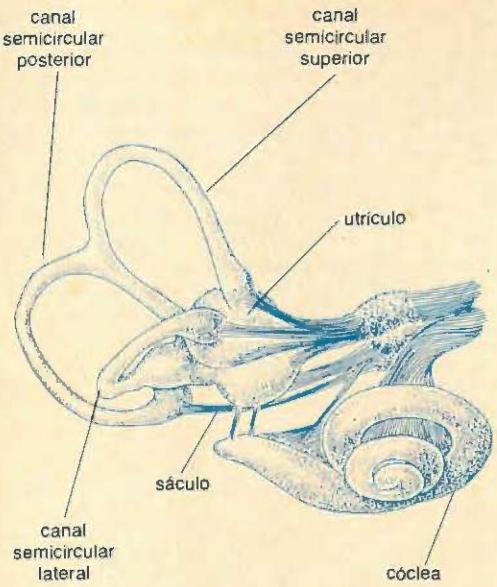


FIGURA 16-37
La diferencia que hay en el estímulo entre los dos oídos ayuda a localizar la fuente del sonido.

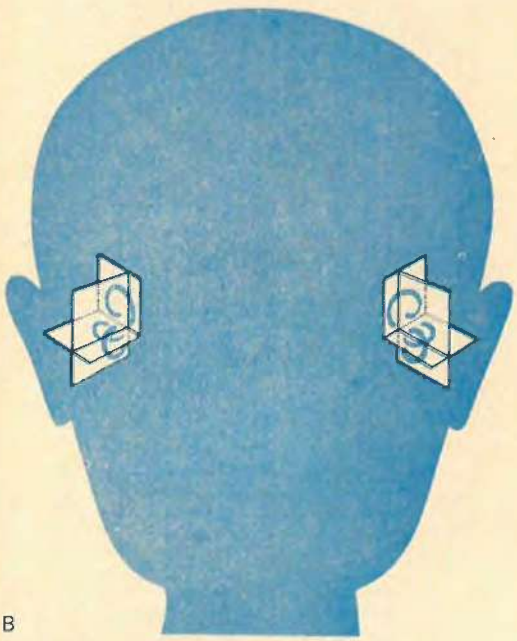
nivel de la entrada de los nervios auditivos, antes que haya habido mucha posibilidad de alteración sináptica y tiempo para modificar la información, pero en el hombre se requiere la corteza cerebral para la localización real de los sonidos.

Sistema vestibular

El sistema vestibular contiene mecanorreceptores especializados en detectar cambios tanto en el movimiento como en la posición de la cabeza. Los receptores son parte del *aparato vestibular* que se encuentra albergado en los canales óseos del oído interno, a cada lado de la cabeza. El aparato vestibular es un saco membranoso, ubicado dentro de un túnel óseo



A



B

FIGURA 16-38
A Sistema vestibular. B Relación de los dos conjuntos de canales semicirculares.

del hueso temporal del cráneo. Forma tres canales *semicirculares* y un ligero abultamiento para el *utrículo* y el *sáculo* (Figura 16-38A), todos los cuales se hallan colmados de un líquido especializado, la *endolinfa*.

Los tres canales semicirculares de cada lado del cráneo se hallan dispuestos en mutuos ángulos rectos (Figura 16-38B). Los receptores reales de los canales semicirculares son células ciliares que se hallan asentadas en los extremos de las neuronas aferentes. Los vellos sensoriales están ceñidamente cubiertos por una masa gelatinosa que bloquea el conducto del canal semicircular en ese punto.

El sistema receptor de los canales semicirculares funciona de la siguiente manera. Cuandoquiera que se mueve la cabeza, la pared del túnel óseo, su encerrado canal semicircular membranoso, y los cuerpos adheridos de las células ciliares se tornan, por supuesto, con ella. La endolinfa que llena el canal semicircular membranoso no está, sin embargo, adherida al cráneo ni se mueve automáticamente con él; tiende por el contrario, a causa de la inercia, a mantener su posición original,es decir, "se queda atrás". Al desplazarse los cuerpos de las células ciliares con el cráneo, las cilias son arrastradas contra la columna relativamente estacionaria de endolinfa y son objeto de plegamiento (Figura 16-39). La rapidez y magnitud del movimiento de la cabeza determinan el grado de plegamiento de las cilias y de estimulación de las células ciliares. Al superarse la inercia, las cilias retornan lentamente a su posición de reposo; por esta razón, las células ciliares son estimuladas tan sólo durante los *cambios* producidos en la tasa de movimiento, esto es, durante la aceleración de la cabeza. Durante el movimiento de velocidad constante, cesa la estimulación de las células ciliares.

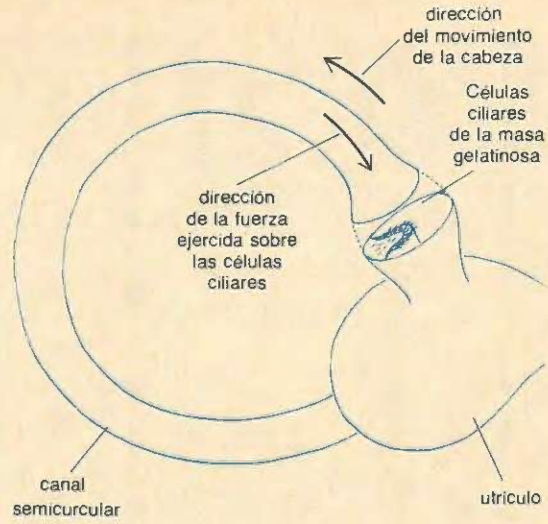


FIGURA 16-39
Diagrama de un canal semicircular.

Los mecanismos de transducción de estas células receptoras mediante los cuales el plegamiento de las cilias da origen a los potenciales de acción en el nervio aferente permanecen en la oscuridad. Aunque la unión entre la célula ciliar y la fibra del nervio aferente tiene los rasgos anatómicos de una sinapsis de mediación química, se desconocen el mecanismo de la transmisión sináptica y la naturaleza de la sustancia transmisora.

Aunque la cabeza carezca de movimiento, las fibras del nervio aferente son activadas a una frecuencia relativamente baja de reposo (Figura 16-40A). Se desconoce la explicación de esta actividad de reposo –quizá se deba a la filtración espontánea del transmisor químico que se escapa de la célula receptora– pero ella les permite a las células receptoras indicar la información incrementando o disminuyendo la frecuencia de los potenciales de acción de la fibra del nervio aferente.

Así pues, de alguna manera, la fuerza rasurante que inclina las cilias de las células receptoras se relaciona con la frecuencia de los potenciales de acción del nervio aferente; cuando las cilias se inclinan en una dirección, se incrementa la tasa de fuego; cuando las cilias se inclinan en la dirección opuesta, la frecuencia de fuego disminuye (Figura 16-40B y C). Considérese lo que está ocurriendo en el canal semicircular correspondiente del lado opuesto de la cabeza (Figura 16-41). Si la cabeza se vuelve hacia la izquierda, las cilias del canal semicircular de la izquierda se mueven en esa dirección causando un aumento en la tasa de fuego de los potenciales

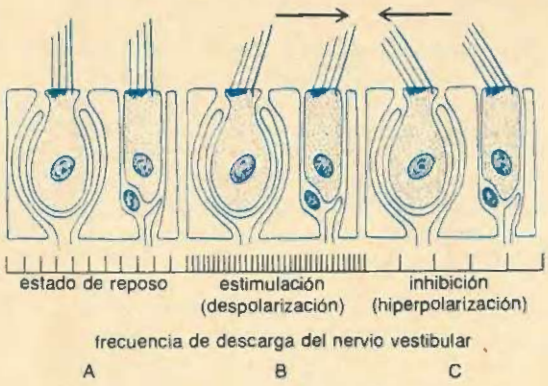


FIGURA 16-40
Relación entre la posición de las cilias y la actividad del nervio aferente. A Estado de reposo; B movimiento producido en una dirección; C movimiento opuesto. (*Adaptado de Wersall, Gleisner, y Lundquist.*)

de acción del nervio vestibular izquierdo. Pero en el canal semicircular derecho, el movimiento de las cilias tiene la dirección opuesta, y la tasa de fuego del nervio vestibular derecho cae por debajo del nivel de reposo. Hay un desequilibrio en el estímulo que va al sistema nervioso central, y es tal desequilibrio el que resulta significativo.

Mientras los canales semicirculares indican la tasa de cambio de movimiento de la cabeza, el utrículo y el sáculo contienen los receptores del sistema vestibular que informan acerca de la posición de la cabeza con respecto a la dirección de las fuerzas de gravedad. Las células receptoras son aquí también mecanorreceptores sensibles al movimiento de las cilias o vellos que se proyectan. Las células ciliares del utrículo y el sáculo se recogen en grupos desde los cuales salen cilias que penetran en una sustancia gelatinosa. El utrículo y el sáculo tienen diminutos cálculos de carbonato de calcio, u *otolitos*, que están empotrados en la cubierta gelatinosa de las células ciliares y hacen la sustancia gelatinosa más pesada que la endolinfa circundante. Cuando la cabeza se inclina, el material gelatinoso que contiene otolitos cambia de posición, al ser objeto de tracción por parte de las fuerzas gravitacionales que lo llevan al punto más bajo del utrículo y el sáculo. Las fuerzas rasurantes de la sustancia gelatinosa-otolítica que dan contra las células ciliares doblan las cilias y estimulan las células receptoras.

La información procedente del aparato vestibular se utiliza para dos fines. El primero es el de controlar los músculos que mueven los ojos de tal manera que, a pesar de los cambios producidos en la posición de la cabeza, los ojos permanecen fijos en el mismo punto. Al girar la cabeza hacia la izquierda, se altera el equilibrio del estímulo aferente que procede del aparato vestibular de cada lado. Los estímulos procedentes de los núcleos vestibulares activan los músculos oculares, los cuales vuelven los ojos hacia la derecha, e inhiben sus antagonistas. Los ojos se vuelven hacia la derecha cuando la cabeza gira hacia la izquierda, y el resultado neto consiste en que los ojos permanecen fijos en el punto de interés.

La información vestibular se utiliza también en los mecanismos destinados a mantener erecta la postura. En los monos, gatos, y perros, el aparato vestibular desempeña un papel definido en la fijación de postura de la cabeza, orientación del animal en el espacio, y reflejos que acompañan la locomoción. En el hombre se conocen, sin embargo, muy pocos reflejos de postura que dependan principalmente del estímulo vestibular, no obstante llamarse los órganos vestibulares, órganos del sentido de equilibrio.

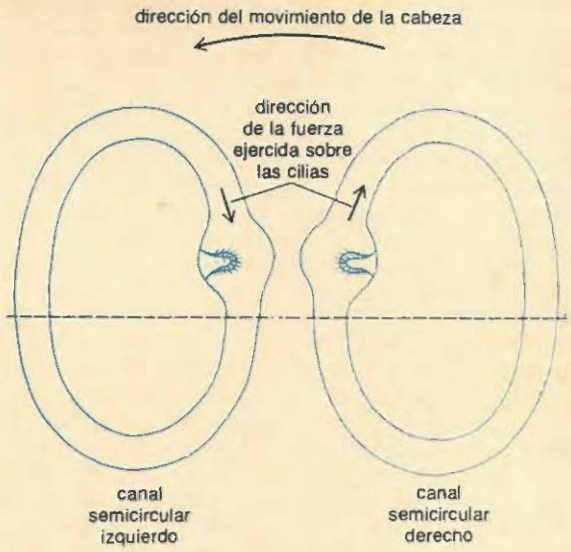


FIGURA 16-41
Comparación de los canales semicirculares de lados opuestos de la cabeza.

Gusto y olfato

Los receptores sensibles a los cambios que se producen en algunas sustancias químicas del plasma sanguíneo se explicaron en el Capítulo 10. Hay asimismo quimiorreceptores que responden a ciertas sustancias químicas del ambiente externo, esto es, receptores para el sentido del gusto y para el sentido del olfato. En el hombre, éstos son mucho menos importantes que los receptores para la visión y audición, si bien, tal no es el caso de la mayoría de los animales. Aunque el gusto y el olfato afectan el apetito de una persona, la iniciación de la digestión, y la evitación de sustancias lesivas, la influencia que ejercen no es fuerte ni esencial.

Gusto Los órganos receptores especializados para el sentido del gusto son las 10.000 *papilas* aproximadas *del gusto* que se hallan localizadas en la lengua, techo de la boca, faringe, y laringe. Los últimos receptores no son activados por sustancias que se hallen en la boca; hacen fuego durante los actos de deglución. Dentro de las papilas del gusto, las células receptoras se hallan dispuestas como los segmentos de una naranja, y son múltiples los pliegues en las superficies superiores de las células receptoras, las cuales se extienden hacia el interior de un poro pequeño ubicado en la superficie de la papila del gusto, donde son bañadas por los líquidos de la boca (Figura 16-42).

Las sensaciones del gusto se dividen tradicionalmente en cuatro grupos básicos: dulce, ácido, salado, y amargo, pero no se han identificado los diferentes tipos de papilas del gusto o células receptoras que sustentarían tal especificidad. En efecto, una célula receptora individual puede responder en grados variables a muchas sustancias químicas diferentes que entran en más de una de las categorías básicas.

¿Qué hace que una célula receptora responda? Los mecanismos mediante los cuales se estimulan los receptores del gusto y se generan los potenciales de acción no se conocen todavía. Se ha opinado que el primer paso es un enlace flojo de las moléculas individuales de la sustancia química con los sitios específicos de la membrana de la célula receptora. El

hecho de que un solo receptor pueda ser sensible a más de una calidad de gusto básico podría explicarse si una sola célula receptora tuviera sitios diferentes, cada uno capaz de ligarse con un tipo diferente de molécula. La teoría va más allá, hasta indicar que la combinación de las sustancias químicas y los sitios receptores altera la membrana celular, formando poros a través de los cuales se desplazan los iones para cambiar el potencial de la membrana de la célula. Se sabe que la membrana de las células receptoras se despolariza cuando la célula es estimulada químicamente.

Debajo de las papilas del gusto yacen las fibras nerviosas que penetran en ellas para formar la terminación de las células receptoras. Una fibra nerviosa puede inervar varias células receptoras, y cada una de éstas puede estar inervada por diversas neuronas. Evidentemente no existe una relación de uno a uno, mediante la cual cada célula receptora tenga una línea individual que entre al sistema nervioso central. ¿De qué manera podemos distinguir sensaciones de gusto tan numerosas y diferentes cuando las células receptoras carecen de especificidad tanto respecto de la clase de sustancia química a que deban responder como de la forma en que se conectan con el cerebro? La frecuencia de los potenciales de acción de cada fibra nerviosa aumenta en respuesta al incremento de concentraciones del estimulante químico; por lo tanto, la frecuencia indica cantidad, pero ¿qué indica la calidad? Las fibras aferentes comprometidas en el gusto presentan distintos patrones de fuego en respuesta a las diversas sustancias; por ejemplo, una fibra puede hacer fuego muy rápidamente cuando la sustancia estimuladora es sal, pero sólo esporádicamente cuando se trata de azúcar, y otra fibra puede tener exactamente la reacción opuesta. Esta variación en la sensibilidad relativa hace significativo el patrón de fuego dentro de un grupo de neuronas, y la conciencia del gusto específico de una sustancia depende probablemente de la actividad relativa de cierto número de neuronas diferentes más bien que de la de una neurona específica. La identificación de la sustancia recibe la ayuda de la información acerca de su temperatura y contextura, la cual se transmite al sistema nervioso central desde los receptores de la lengua y la superficie de la cavidad oral. El olor de la sustancia evidentemente ayuda también, como lo atestigua la experiencia común de que el alimento carece de gusto a causa del embotamiento de un resfriado.

Olfato Los receptores olfatorios que dan origen al sentido del olfato se encuentran en una región reducida de la mucosa, esto es, de la membrana que secreta moco, en la parte superior de la cavidad nasal (Figura 16-43A). Por hallarse la *mucosa olfatoria* encima de la vía de las principales corrientes de aire que, con la inspiración, entran a la nariz, las moléculas odorantes deben difundirse hacia las células receptoras o ser impulsadas hacia arriba por los cambios producidos en la respiración, como cuando se olfatea algo. Las células receptoras (Figura 16-43B) son, en realidad, neuronas modificadas que tienen dos procesos; uno va hacia el cerebro, formando el nervio olfatorio, y el otro soporta numerosas cilias finas, y se extiende hacia la superficie de la mucosa olfatoria.

Antes que pueda detectarse una sustancia olorosa, ésta debe primero despedir moléculas que se difundan en el aire y entren a la nariz, en la región de la mucosa olfatoria, disolviéndose en el estrato de moco que cubre los receptores y estableciendo algún tipo de relación con el receptor; deben asimismo despolarizar la membrana en medida suficiente para iniciar un potencial de acción en la fibra del nervio aferente. Es posible que la molécula se combine con un receptor de la membrana de tal manera que cambie la permeabilidad de ésta, y se desplacen los iones a través de la membrana para despolarizar la célula, porque al ser estimulada la mucosa olfatoria por las sustancias olorosas, puede registrarse un potencial generador que cambia con la calidad e intensidad del estímulo.

La base fisiológica para la discriminación entre las decenas de millares de calidades diferentes de olor es puramente especulativa. Por lo menos a nivel de microscopio, no hay diferencias claras en las células receptoras que suministren la explicación, pero se cree que a nivel molecular existen diferencias significativas entre los receptores. Según una teoría, la discriminación de los olores depende de un gran número de tipos diferentes de interacciones entre las moléculas de la sustancia olorosa y los sitios receptores. Esta teoría se basa en la suposición de que las células receptoras tienen probablemente de 20 a 30 tipos diferentes de sitios receptores, cada uno de los cuales es capaz de interactuar con numerosas moléculas olorosas diferentes, respondiendo sin embargo en la mejor de las formas a una molécula de determinado tamaño, polaridad, y forma. Las poblaciones de los sitios receptores varían de una célula receptora a otra. Por ejemplo, una célula receptora puede tener principalmente sitios receptores de los tipos A, B y C, mientras otra célula tiene los tipos B, D, y E. Las moléculas de la sustancia del olor se combinan con la mayoría de los tipos de sitios receptores, pero la "adecuación" varía. Un buen contacto ocurre cuando casan bien la molécula olorosa y el tamaño, forma, y polaridad del sitio receptor; en tal caso es grande la despolarización resultante, de la célula receptora. En casos de menor adecuación, la célula receptora se despolariza aún, pero en menor grado. Todas las despolarizaciones que ocurren conjuntamente dentro de una célula se adicionan formando un potencial generador que determina la tasa de fuego en la fibra del nervio aferente. Las células receptoras de diferentes poblaciones de sitios receptores responden a la misma sustancia olorosa, a tasas diferentes de fuego. Así pues, es la estimulación simultánea aunque diferencial de numerosas células receptoras la que suministra la base para la discriminación. Más aún, la discriminación olfatoria depende sólo parcialmente del patrón de potenciales de acción generado en las diversas neuronas aferentes; varía asimismo con la atención, estado de la mucosa olfatoria (la agudeza disminuye cuando la mucosa está congestionada como en el caso del resfriado), el hambre (la sensibilidad es mayor en sujetos hambrientos), el sexo (las

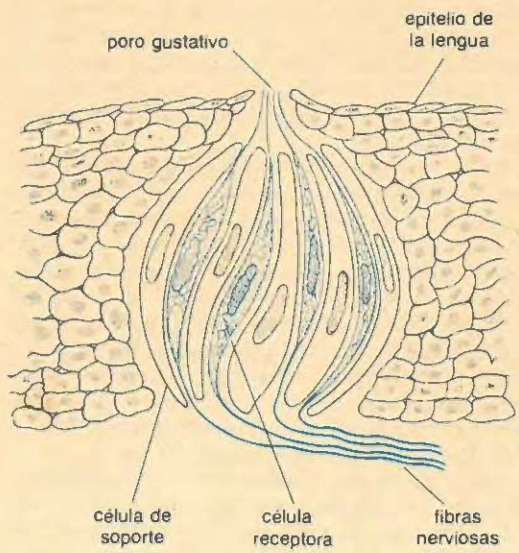


FIGURA 16-42
Estructura e inervación de una papila gustativa.

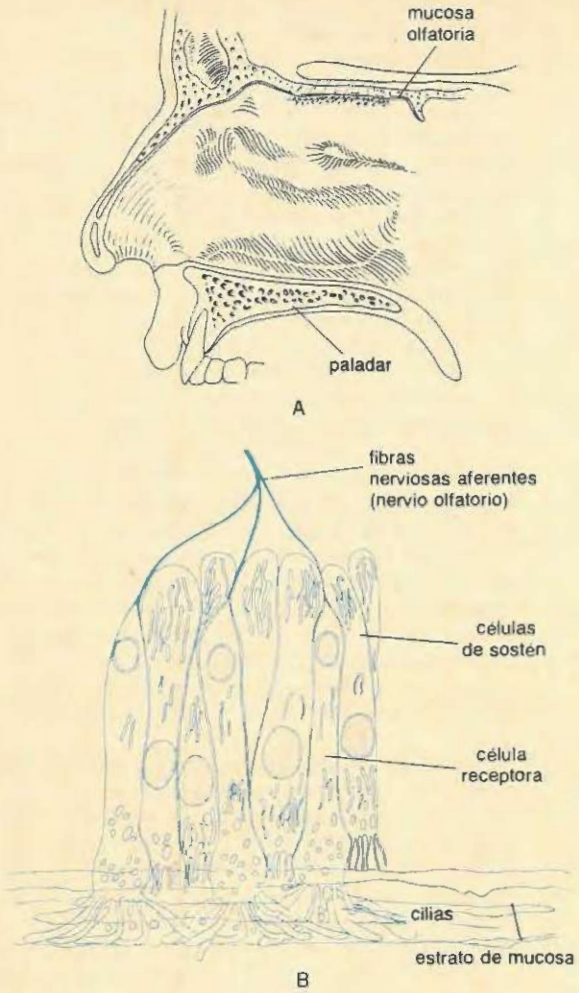


FIGURA 16-43
Localización y estructura de los receptores olfatorios.

mujeres tienen en general sensibilidades olfatorias más finas que las de los hombres), y el cigarrillo (la disminución de la sensibilidad se la asocia frecuentemente con el uso del cigarrillo). Y exactamente como la conciencia del gusto de un objeto recibe la ayuda de otros sentidos, así el conocimiento del olor de una sustancia recibe la ayuda de la estimulación de otros receptores. Así se explican los olores descritos como picante, acre, fresco, o irritante.

Procesamiento perceptual ulterior

Nuestra percepción real de los eventos que suceden a nuestro alrededor incluye a menudo áreas cerebrales distintas de la corteza cerebral primaria. Parece que la información sensorial de las áreas sensitivas primarias logra una elaboración ulterior a través de la actividad nerviosa de las *áreas corticales de asociación*. Estas áreas cerebrales se encuentran fuera de las áreas sensoriales o motoras corticales primarias pero están conectadas con ellas mediante fibras de asociación (Figura 16-44). Aunque con frecuencia no ha sido posible aclarar los papeles específicos desempeñados por estas áreas de asociación se les reconoce una importancia máxima en el mantenimiento de las actividades mentales superiores del hombre. Tal elaboración de la información sensorial se demuestra mediante los experimentos siguientes. Así, si se estimulan áreas de la corteza visual primaria (cuando la superficie cerebral se halla expuesta bajo anestesia local durante procedimientos neuroquirúrgicos, y el paciente se encuentra en estado de vigilia) éste "ve" un destello de luz. Mediante la estimulación de las áreas de asociación que rodean la corteza visual el paciente informa de la visión de sensaciones visuales más elaboradas tales como globos de colores brillantes que flotan a su alrededor, en un cielo infinito. Con la estimulación de áreas de asociación aún más distantes de la corteza visual primaria, el paciente podría informar acerca de recuerdos visuales que parecen reactivarse ante

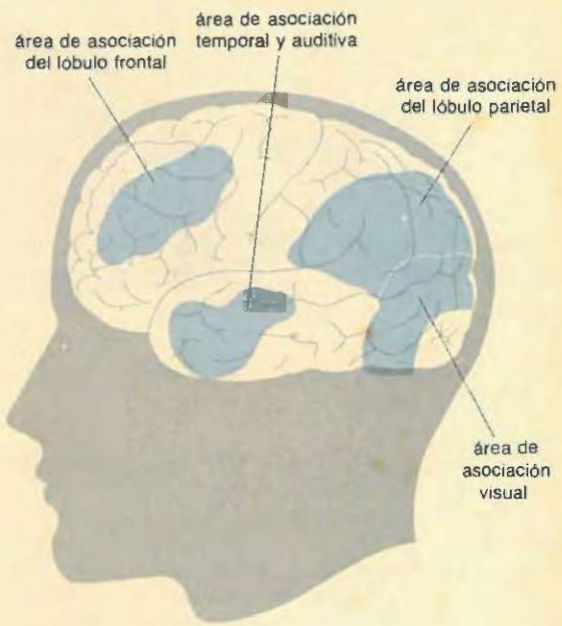


FIGURA 16-44
Areas corticales de asociación

sus ojos. Otro ejemplo de la elaboración de la experiencia sensorial suministrado por las áreas de asociación puede encontrarse en las personas que han sufrido la extracción de partes de la corteza a causa de tumores o accidentes. Una persona carente de corteza visual primaria es ciega; si se le atraviesa una silla en su camino tropieza con ella porque no la ve. Por el contrario, una persona que tiene la corteza visual primaria en funcionamiento pero carece de las áreas visuales de asociación, ve la silla y por tal razón no tropieza con ella, pero no es capaz de decir que el objeto que hay atravesado es una silla ni sabe decir para qué sirve. De manera similar, un paciente de áreas auditivas de asociación lesionadas puede oír una palabra sin ser capaz de comprender su significado. Un paciente de áreas parietales de asociación lesionadas puede sentir en su mano un objeto pequeño y frío sin saber que se llama llave, ni darse cuenta de que sirve para abrir puertas. Como se dijo antes, se ignoran los mecanismos responsables.

Tal procesamiento perceptual ulterior implica activación, atención, aprendizaje, memoria, lenguaje, y emociones, e incluye la comparación de la información presentada por una modalidad sensorial con la de otra. Por ejemplo, podemos oír un perro que gruñe pero nuestra percepción del hecho que realmente ocurre varía notablemente, según nuestro sistema visual detecte que la fuente del sonido es un animal bravo o un altoparlante.

FIGURA 16-45
Figura ambigua "mi esposa y mi suegra" en la cual la quijada de una muchacha es la nariz de una vieja, creada por el caricaturista W. E. Hill en 1915.

Otro paso en el procesamiento de cualquier información sensorial es la prueba de la adecuación de nuestra interpretación. Por ejemplo, cuando vemos en el anaquel de un supermercado un tarro en cuya etiqueta se observa una laminita de peras o tomates, entendemos que estamos viendo tarros que contienen tales artículos. Sin embargo, si en tal etiqueta se observa un gigante verde, no pensamos que el tarro contenga carne de tan singular criatura porque sabemos que eso no es posible. Rechazamos la idea y buscamos indicios ulteriores del contenido del tarro.

A veces los objetos que vemos son ambiguos y tienen más de una interpretación lógica. Tal figura es el dibujo titulado "Mi esposa y mi suegra", cuya ilustración aparece en la Figura 16-45. Cuando por primera vez intentamos identificar tal figura, tomamos un detalle, por ejemplo la línea curva de la parte media del lado izquierdo del dibujo. Si nos recuerda una nariz curva, inmediatamente tratamos de verificar nuestra impresión buscando los ojos, boca, pelo, etc., que se esperan. Se percibe la cara de una mujer vieja, pero al mirarla, se desplaza repentinamente la imagen. La línea que antes era una nariz es ahora un mentón; aparece la imagen de una joven elegante. Dado que ambas imágenes resultan igualmente plausibles, nuestra interpretación de la imagen se desplaza hacia la una y hacia la otra. Es una propiedad interesante de nuestros mecanismos perceptuales el hecho de ver nosotros una u otra imagen; es imposible verlas igualmente plausibles al mismo tiempo.

Confiamos en gran manera en nuestros procesos sensorioperceptuales a pesar de las modificaciones inevitalbes que sabemos que existen. Algunos factores de los cuales se sabe que distorsionan nuestras percepciones del mundo real son los siguientes:

1 La información aferente es distorsionada por los mecanismos receptores y por su procesamiento a lo largo de las vías aferentes, por ejemplo, por la acomodación.
2 Factores tales como las emociones, la personalidad, y el ambiente social pueden influir en las percepciones de tal manera que dos personas pueden testimoniar los mismos eventos y percibirlos, sin embargo, en forma diferente.
3 No toda la información que entra al sistema nervioso central da origen a sensaciones conscientes. Es algo realmente muy importante porque así se eliminan numerosas señales no deseadas que se generan en la gran sensibilidad de nuestros receptores. Los sistemas aferentes son muy sensibles. En condiciones ideales, los bastoncitos del ojo pueden detectar la llama de una bujía (vela) a 17 millas de distancia. Las células ciliares del oído pueden detectar vibraciones de una amplitud muy inferior a la causada por el flujo de la sangre a través del sistema vascular y hasta puede detectar moléculas en movimiento aleatorio que dan contra el tímpano. Los receptores olfatorios responden a la presencia de cuatro a ocho moléculas odorantes. Es posible detectar un potencial de acción generado por un corpúsculo paciniano. Si no existieran mecanismos para seleccionar, restringir, y organizar la masa de impulsos procedentes de la periferia, la vida sería insoportable. La información de algunas vías aferentes de los receptores no se elimina; simplemente carece de la capacidad de expresión de un correlacionado consciente. Por ejemplo, los receptores de tensión de los músculos detectan cambios producidos en la longitud de los músculos, pero la activación de estos receptores no conduce a una sensación consciente de nada. De manera similar, los receptores de estiramiento de las paredes del seno carotídeo controlan de manera efectiva tanto la presión sanguínea absoluta como su tasa de cambio, pero el hombre no tiene conocimiento consciente de su presión sanguínea.
4 Carecemos de receptores adecuados para muchas formas de energía. Por ejemplo, no podemos lograr información directa acerca de la radiación y de las ondas de radio y televisión mientras no se conviertan en una forma de energía respecto de la cual seamos sensibles. Muchas regiones del cuerpo son insensibles al tacto, presión, y dolor porque carecen de los receptores apropiados. El cerebro en sí mismo no tiene receptores de dolor o presión, y las operaciones cerebrales pueden realizarse sin dolor en pacientes que se hallan en estado de vigilia con tal que los bordes de los cortes de las coberturas cerebrales sensibles se anestesien en forma local.

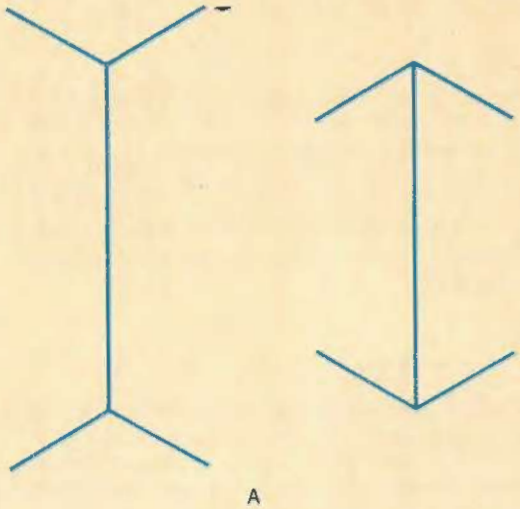
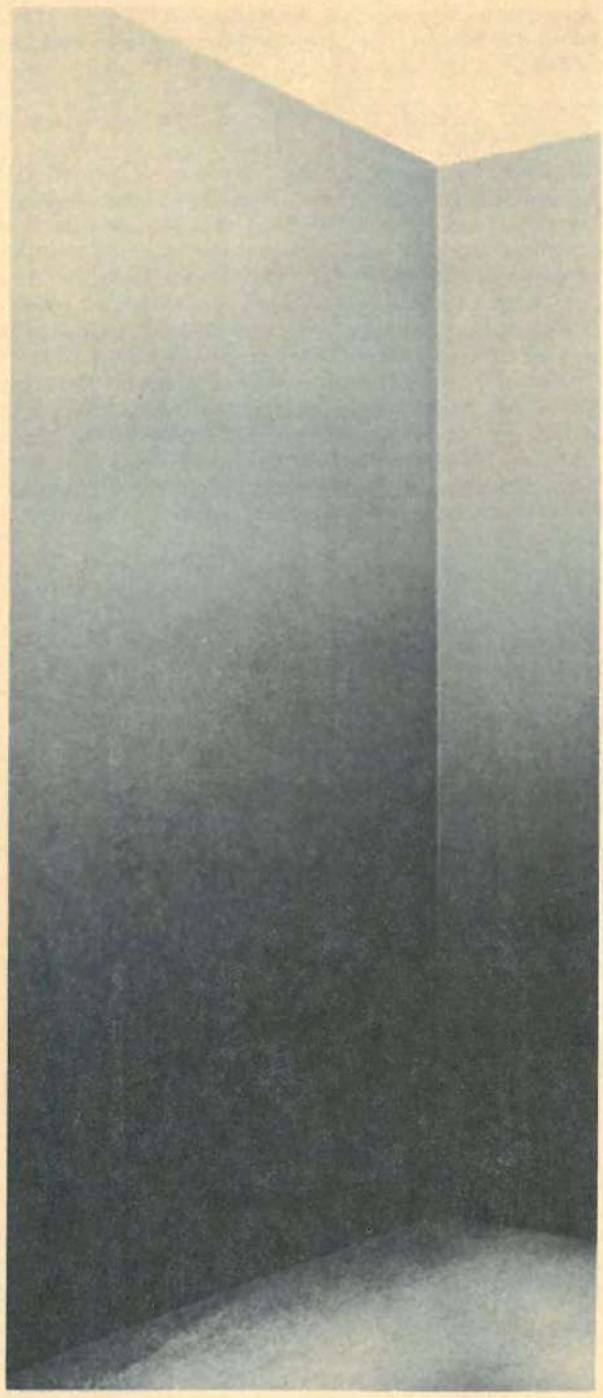
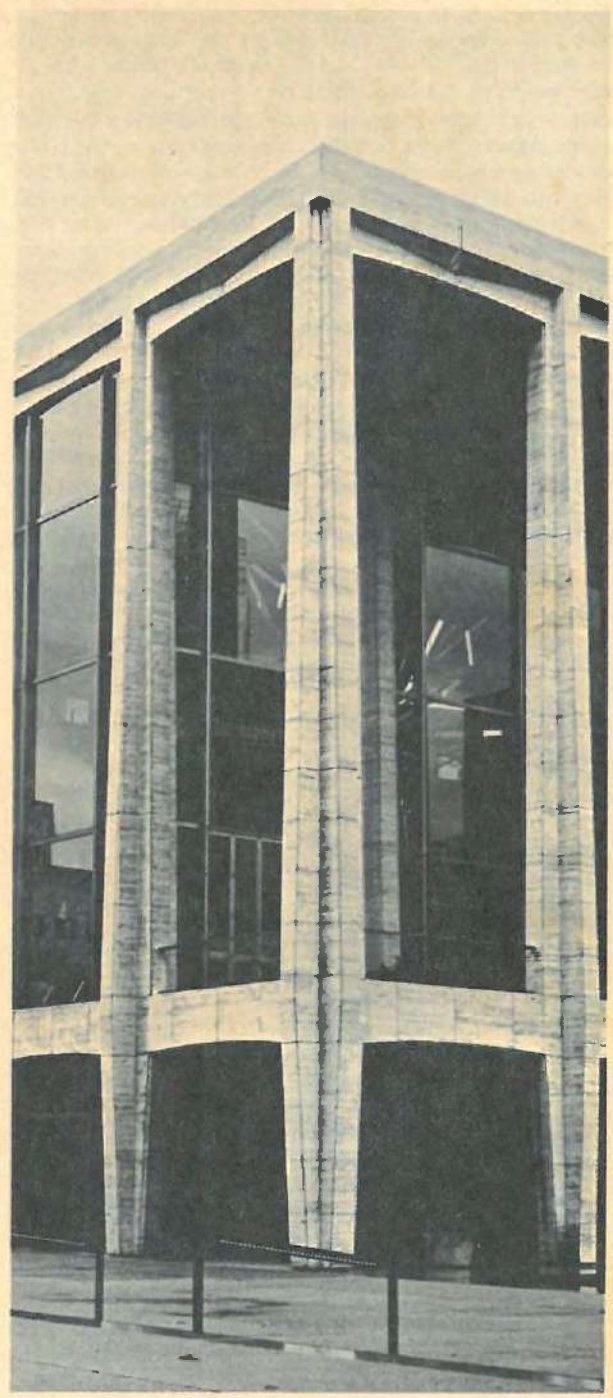


FIGURA 16-46
A Ilusión de la flecha. B Base de la ilusión. (*Fotografía de Lincoln Center por Ingrid Froehlich.*)

Sin embargo, los ejemplos más sorprendentes de una diferencia clara entre el mundo real y nuestro mundo perceptual puede encontrarse en las ilusiones y en las alucionacio-



B



nes inducidas por drogas y enfermedades en que pueden crearse mundos enteros que se toman por verdaderos y cuya falsedad puede probarse mediante mediciones físicas.

Cualquier órgano de los sentidos puede dar una información falsa; por ejemplo, la presión ejercida sobre el ojo cerrado se percibe como luz en la oscuridad, y la estimulación eléctrica de cualquier órgano de los sentidos produce la experiencia sensorial que normalmente se suscita con la activación de ese receptor. ¿Por qué aparecen tales ilusiones? Los dos puntos de información falsa que se acaban de mencionar surgen porque la mayoría de las fibras aferentes transmiten información acerca de una sola modalidad, y los potenciales de acción de determinada vía aferente que va a un área especial del cerebro indican la clase de información normalmente llevada por esa vía. La asociación de la señal con la experiencia sensorial particular se ha incorporado parcialmente en el sistema durante el desarrollo y, en parte, se ha adquirido a través del aprendizaje. En otras ilusiones estas explicaciones varían. En la ilusión de la flecha (Figura 16-46A) cuando el cañón tiene las aletas hacia adelante parece más largo que cuando las tiene hacia atrás, aun cuando la dimensión sea exactamente igual. Esta, como muchas otras ilusiones, ocurre porque nuestros sistemas perceptuales tratan de agrupar la información en patrones significativos. Para aquéllos de nosotros que se han criado en un mundo de líneas y ángulos es apenas natural esta ilusión pues las flechas de dos

aspectos dimensionales indican en forma inmediata la disposición tridimensional de un cubo en dos situaciones muy familiares (Figura 16-46B). La flecha de las aletas sobresalientes indica el ángulo distante de un aposento mientras la flecha de las aletas plegadas hacia adentro indica el ángulo cercano de un edificio. Nos damos cuenta de que los objetos distantes aparecen más pequeños de lo que son en realidad, y hacemos mentalmente el ajuste de la diferencia aparente en la distancia entre los dos ángulos. Percibimos por lo tanto como más larga de lo que en realidad es, la flecha de las aletas sobresalientes. Las personas criadas en sociedades curvilíneas (edificios redondos, etc.) no tienen esta ilusión y en su apreciación, los cañones de ambas flechas parecen tener la misma longitud.

Las ilusiones auditivas existen también; por ejemplo, es posible "oír" sonidos que no existen en un estímulo sonoro del mundo real, cuando del contexto se espera en forma lógica su presencia. En otros términos, la probabilidad del estímulo de un sonido afecta su percepción. Es la denominada *inducción auditiva*, en la cual se colma un vacío mediante algo de ilusión. Tales ilusiones sonoras son, en general, totalmente normales y son útiles porque compensan la información que de otra manera se perdería entre los sonidos extraños de nuestro mundo ruidoso.

Niveles de percepción

No pueden separarse los dos procesos de transmisión de datos a través del sistema nervioso y de su interpretación. La información es procesada a cada nivel sináptico de las vías aferentes. No hay a lo largo de las vías aferentes punto alguno ni tampoco en el sistema nervioso central nivel determinado ninguno por debajo de los cuales la actividad no pueda ser una sensación consciente y por encima de los cuales ésta sea una experiencia sensorial reconocible y definible. La percepción tiene muchos niveles, y parece que las numerosas etapas diferentes están dispuestas en cierta jerarquía en que las etapas más complejas reciben estímulo solamente después de haber sido procesadas por los sistemas más elementales. Cada sinapsis a lo largo de las vías aferentes agrega un elemento de organización y contribuye a la experiencia sensorial.

17

Control del movimiento del cuerpo

Control local de las neuronas motoras

Sistemas de control de la longitud y el reflejo de estiramiento/*Coactivación alfa-gama*/Sistemas de control de la tensión

Vías descendentes y centros cerebrales que las controlan

Vía corticoespinal directa/Vía multineurónica/Corteza cerebral/Centros subcorticales: ganglios basales, núcleos del tallo cerebral y formación reticular del tallo cerebral/Cerebelo

Mantenimiento de la postura erecta y equilibrio

Locomoción

La ejecución de un movimiento coordinado es un proceso complejo. Considérese por ejemplo, la acción de recoger un objeto. Los dedos se extienden y luego se pliegan; el grado de extensión depende del tamaño del objeto que debe cogerse, y la fuerza de la flexión, del peso y consistencia del objeto. Simultáneamente se extienden la muñeca, el codo, y el hombro, y el tronco se inclina hacia adelante, dependiendo los movimientos precisos, de la distancia del objeto y de la dirección en que se halle. El hombro debe estabilizarse para soportar el peso, primero, del brazo, y luego del objeto. Debe mantenerse la postura erecta a pesar del desplazamiento continuo del centro de gravedad del cuerpo.

Las unidades constitutivas de esta acción aparentemente simple son –como sucede con todos los movimientos– unidades motoras activas, cada una de las cuales comprende una neurona motora juntamente con todas las células del músculo esquelético que aquella inerva (Capítulo 8). Así pues, cualquier cosa que afecte el movimiento del músculo esquelético, lo hace por medio del estímulo sináptico aplicado a las neuronas motoras. Los estímulos procedentes de numerosas fuentes ejercen influencia en la actividad de las neuronas motoras, y la precisión del movimiento muscular coordinado depende, en el hombre, del *equilibrio* de su influencia. Si ésta se reduce por lesión del sistema, o crece por razón de ciertas enfermedades que lo hiperactivan, se destruye el *equilibrio* del estímulo que recibe la neurona motora, el cual es necesario para la mejor coordinación del movimiento. Los términos clínicos

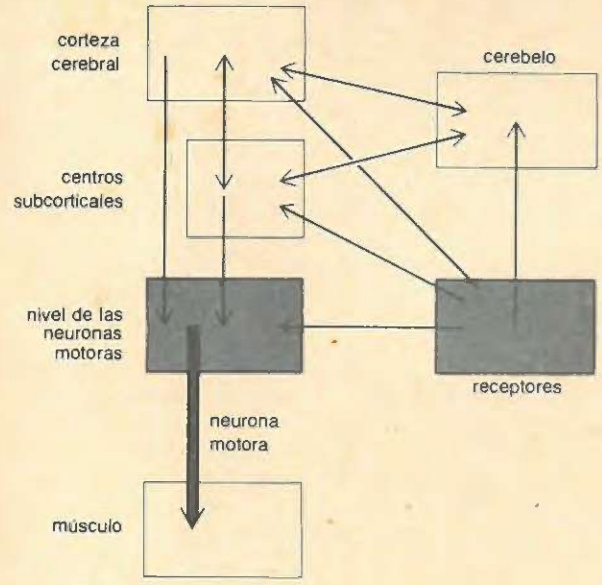


FIGURA 17-1
Diagrama del funcionamiento del sistema motor.

de *espasticidad*, *rigidez*, y *flaccidez* representan una conducta muscular anormal causada por tales desequilibrios. Los movimientos musculares espasmódicos y rígidos son tensos y torpes. Los músculos fláccidos son débiles y flojos. En ambos casos, las unidades motoras continúan de ordinario funcionando pero no operan con el mismo grado de coordinación o en el mismo rango de condiciones típicas de un sistema motor normal. Ninguna fuente de estímulo destinado a la neurona motora es esencial para el movimiento, pero se requiere el estímulo equilibrado de todas las fuentes para suministrar la precisión y rapidez de los movimientos normalmente coordinados.

Los sistemas interrelacionados que convergen hacia las neuronas motoras para controlar su actividad son el objeto de este capítulo, y sigue luego un modelo simplificado del funcionamiento de un sistema motor (Figura 17-1). Cada uno de los numerosísimos movimientos corporales coordinados se caracteriza por un conjunto de actividades de unidades motoras que ocurren en el espacio y en el tiempo. La selección del patrón específico de actividad nerviosa, esto es, el "programa" requerido para lograr determinado movimiento, constituye la función de los centros cerebrales superiores. Se desconoce la forma en que lo realizan. El programa se transmite a las neuronas motoras y luego a los músculos, en la forma de potenciales de acción. El sistema nervioso central recibe nuevamente información de los diversos receptores, y en tal forma se entera de cada paso del desarrollo del movimiento, mientras éste se realiza. Cualquier discrepancia que ocurra entre el programa original y los movimientos resultantes, se detecta, y así se revisa y corrige el programa.

Este sistema requiere un "mecanismo de programación", receptores que midan la ejecución del sistema, y "unidades de compensación" que detecten los errores que median entre el programa y la ejecución. La programación está a cargo de la corteza cerebral en compañía de varios centros subcorticales, o en muchos casos, de los centros subcorticales mismos. La transmisión ocurre por las vías que, dentro del sistema nervioso central, descienden de estos centros, hasta el nivel de las diversas neuronas motoras donde operan sobre los mecanismos de control, los cuales son de funcionamiento local. Los receptores son los de los músculos y articulaciones, los cutáneos, los vestibulares (receptores que detectan la posición de la cabeza en el espacio, o los cambios operados en esa posición), y los oculares. La compensación se hace a muchos niveles del sistema nervioso central, incluyendo la corteza, los centros subcorticales, el cerebelo, y el nivel de las neuronas motoras.

Sin embargo, debe reconocerse que el sistema es incompleto en la forma en que aparece descrito, ya que no tiene en cuenta los mecanismos mediante los cuales se llega a tomar la "decisión" de realizar determinado movimiento. ¿Qué eventos nerviosos ocurren realmente en el cerebro para que una persona se "decida" en primer lugar a recoger un objeto? En la actualidad no tenemos respuesta a tal pregunta.

Dado tal modelo, es difícil utilizar la palabra "voluntario", sea cual fuere la precisión que se le quiera dar. Utilizaremos el término *voluntario* para referirnos a aquellas acciones que se caracterizan como sigue:

1. Se trata de acciones en las cuales pensamos. El movimiento va acompañado de un conocimiento consciente de lo que estamos haciendo y de la razón por la cual lo ejecutamos más bien que de la sensación de que aquello "simplemente ocurrió", impresión que a menudo acompaña las respuestas reflejas.
2. Nuestra atención se dirige hacia la acción misma o a su propósito.
3. Las acciones son el resultado del aprendizaje. Aquéllas cuyas consecuencias se sabe que son desagradables tienen menos probabilidad de realizarse en forma voluntaria.

En el ejemplo anterior de recoger un objeto, la activación de algunas de las unidades motoras tales como las realmente implicadas en la aprehensión del objeto, pueden clasificarse desde luego como voluntarias; pero la mayor parte de la actividad muscular asociada con el acto se inicia sin ningún esfuerzo consciente ni deliberado. En efecto, casi toda conducta motora implica elementos tanto conscientes como inconscientes, y no resulta fácil distinguir entre unos y otros.

Hasta un acto altamente consciente como el de enhebrar una aguja implica la sustentación postural inconsciente de la mano y el brazo, y la inhibición de los músculos antagónicos (aquellos músculos cuya actividad se opondría a la acción pretendida, en este caso, los músculos extensores de los dedos), lo mismo que los reflejos básicos inconscientes tales como el de dejar caer un objeto caliente, pueden recibir la influencia del esfuerzo consciente. Si tal objeto caliente es algo cuya preparación requirió una gran cantidad de tiempo y esfuerzo, en vez de dejarlo caer, la persona brega a inhibir el reflejo y a sostener el objeto hasta poderlo descargar sin dañarlo. La mayor parte de la conducta motora no es puramente voluntaria ni del todo involuntaria; se halla en algún punto de un espectro comprendido entre dos extremos. Pero aun esta afirmación significa poco porque los movimientos musculares tipificados se desplazan a lo largo del espectro según la frecuencia con que se realicen.

Por ejemplo, cuando una persona aprende por primera vez a manejar un carro de caja mecánica, le resulta algo complicado el mero proceso de detenerlo, dado que entran en tal operación el acelerador, el embrague, y el freno. La secuencia y fuerza que requieren las diferentes operaciones dependen de la velocidad a que vaya el vehículo, y su debida ejecución no se logra sino mediante una buena dosis de atención consciente. Con la práctica, tales acciones se vuelven automáticas. Si un muchacho se le atraviesa a un conductor experimentado, éste no tiene que pensar para decidir retirar el pie del acelerador y hundir el freno y el embrague. Al ver al muchacho, inmediatamente y en forma automática, detiene el vehículo. Un patrón complicado de movimientos musculares se desplaza del extremo altamente consciente del espectro hacia el extremo involuntario, mediante el proceso del aprendizaje.

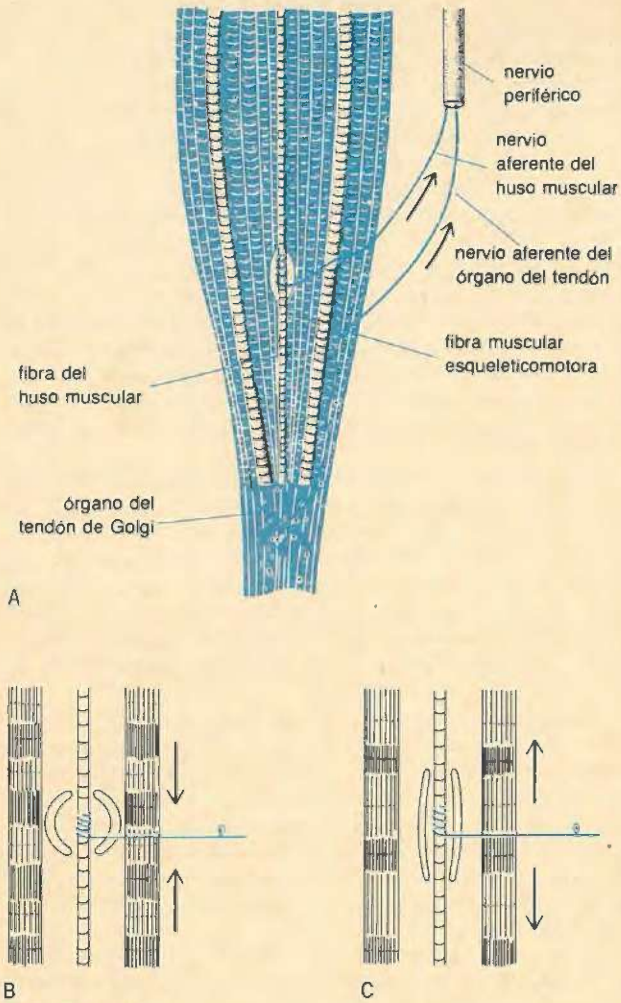


FIGURA 17-2

A Diagrama de un huso muscular. B La contracción de las fibras esqueleticomotoras elimina la tensión ejercida en los receptores de estiramiento del huso y disminuye la frecuencia de la actividad en el nervio aferente. C El estiramiento pasivo de las fibras esqueleticomotoras activa los receptores de estiramiento del huso y hace aumentar la frecuencia de actividad en el nervio aferente. [*Parte A de P.A. Merton, How We Control the Contractions of Our Muscles, Sci. Am.*, **226**:30; mayo (1972.)]

Sea que la activación se realice en forma voluntaria o involuntaria, frecuentemente se recurre a determinadas unidades motoras para la realización de numerosas funciones diferentes. Por ejemplo, una demanda a los músculos de las extremidades, tronco, y cuello se hace mediante mecanismos posturales; estos músculos deben soportar el peso del cuerpo contra la fuerza de la gravedad, controlar la posición de la cabeza y de las diferentes partes del cuerpo mutuamente relacionadas a fin de mantener el equilibrio y recuperar la posición estable y erecta después de los desplazamientos accidentales o intencionales. Sobre estos requisitos posturales básicos se hallan superpuestos los movimientos musculares que se asocian con la locomoción. Para estos efectos, los músculos deben ser capaces de transportar el cuerpo de un lugar a otro, bajo las órdenes coordinadas de los mecanismos nerviosos, a fin de lograr el acompasamiento alterno de los movimientos y el desplazamiento del centro de gravedad. Y a los requisitos de la postura locomoción pueden agregarse los movimientos de gran destreza de una bailarina o de un jugador de "hockey". Las unidades motoras se activan y las demandas, frecuentemente en conflicto, se organizan de ordinario sin esfuerzo alguno consciente y deliberado.

Analizaremos ahora los elementos individuales del control del sistema motor. Empezamos por los mecanismos locales de control porque su actividad sirve de base sobre la cual ejercen con frecuencia su influencia las vías descendentes.

Debe tenerse en cuenta que la mayor parte de la información acerca de este modelo se ha obtenido mediante experimentos planeados para realizarse con ranas, gatos, y monos. Una información similar acerca del hombre se ha logrado principalmente por lesión accidental o enfermedad de las diversas partes del sistema nervioso; es raro que se puedan realizar experimentos durante los procedimientos neuroquirúrgicos. La información acerca del control motor del hombre no es tan explícita como la que se ha obtenido en los experimentos realizados con animales, pero demuestra que los datos logrados de los animales pueden aplicarse al hombre con sólo algunas reservas. El mismo aparato neuroanatómico se encuentra en el hombre, en el gato, y en el mono, variando a veces solamente el énfasis. Cuandoquiera que se presente la posibilidad, se explicará la fisiología del control neuromuscular en el hombre.

Control local de las neuronas motoras

Gran parte del estímulo sináptico que va a las neuronas motoras surge de las vías neurónicas cuyas neuronas aferentes tienen, en el sistema nervioso central, el mismo nivel de las neuronas motoras. Ciertamente algunas de las vías nerviosas son activadas por receptores de los músculos mismos sometidos al control de las neuronas motoras, y de otros músculos vecinos, como también de los tendones asociados con los músculos. Estos receptores controlan la longitud y tensión musculares, y la información relacionada con estos parámetros pasa por las neuronas aferentes hacia el sistema nervioso central. Este estímulo forma el elemento aferente de los reflejos puramente locales que suministran control de retroalimentación negativa sobre la longitud y tensión musculares. Además, es transmitido a los centros cerebrales superiores donde puede integrarse con el estímulo procedente de otros tipos de receptores.

Sistemas de control sobre la longitud y el reflejo de estiramiento

Enclavados dentro del músculo esquelético se encuentran los receptores de estiramiento que están constituidos por las terminaciones de los nervios aferentes, las cuales se enrollan alrededor de células musculares modificadas, hallándose unas y otras parcialmente encerradas en una cápsula fibrosa. Toda la estructura se denomina *huso muscular*. Las fibras musculares modificadas que hay dentro del huso se conocen como *fibras del huso*; las típicas células del músculo esquelético que se encuentran fuera del huso son las *fibras musculares esqueleticomotoras* (Figura 17-2).

Los husos musculares se encuentran localizados dentro del músculo, de tal manera que el estiramiento pasivo de todo el músculo hala las fibras del huso, tensionándolas y activando sus receptores. Y a la inversa, la contracción de las fibras esqueleticomotoras y el acortamiento muscular resultante liberan tensión en el huso muscular y disminuyen la tasa de fuego del receptor de estiramiento. Pero el huso muscular es más complejo en cuanto hay diferentes clases de receptores del huso, una de las cuales responde a la magnitud del estiramiento y otra probablemente a la magnitud absoluta del mismo, como también a la velocidad de su ocurrencia. La

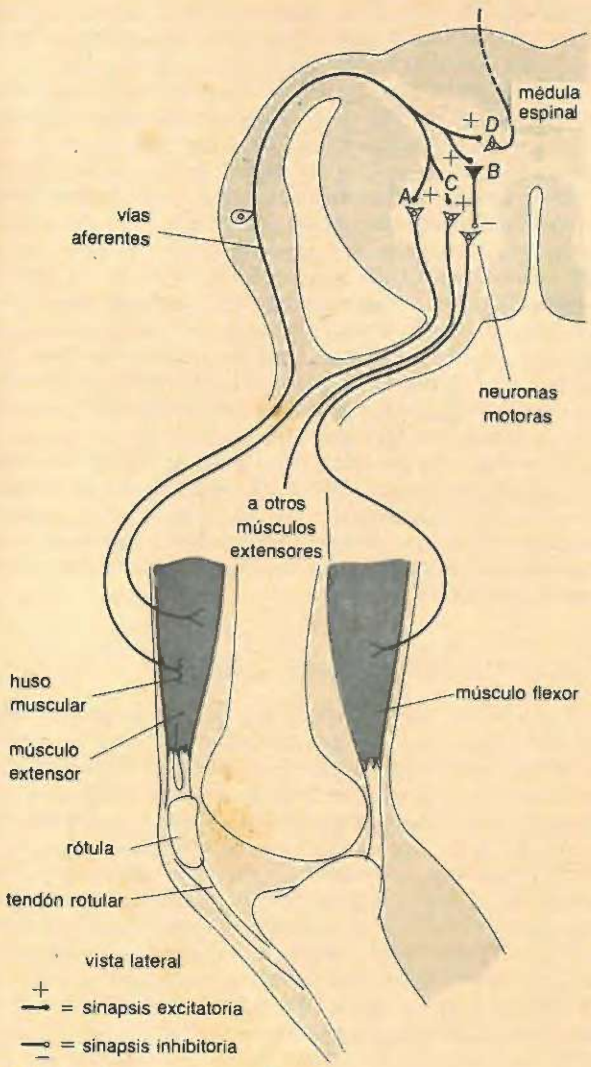


FIGURA 17-3
Terminales de la fibra aferente del huso muscular implicados en la sacudida de la rodilla.

importancia del tipo de información transmitida por el primer receptor es clara: le informa al sistema nervioso central acerca de la longitud del músculo. Sin embargo, al indicar la tasa de cambio de la longitud muscular, el segundo tipo de receptor le permite al sistema nervioso central anticipar la magnitud del estiramiento. Si la tasa de estiramiento está creciendo muy rápidamente, no puede detenerse en forma inmediata el estiramiento mismo, y puede predecirse un cambio adicional en la longitud. Aunque estos receptores constituyen entidades anatómicas y fisiológicas diferentes, se las mencionará en forma conjunta como *receptores de estiramiento del huso muscular*.

Cuando los nervios aferentes del huso muscular entran al sistema nervioso se dividen en ramas que pueden tomar vías diferentes. Un grupo de terminales forma directamente (A de la Figura 17-3) sinapsis excitatorias con las neuronas motoras que regresan al músculo que se estiró, completando así un arco reflejo, denominado *reflejo de estiramiento*. La forma más familiar de este reflejo es probablemente la sacudida de la rodilla, que es parte de los exámenes médicos rutinarios. El médico golpea ligeramente sobre el tendón de la rótula, el cual se extiende por encima de la rodilla y conecta un músculo del muslo con un hueso de la pierna. Con la depresión del tendón, se estira el músculo al cual está ligado, y se activan los receptores que se encuentran dentro de los husos musculares. La información codificada acerca del cambio producido en la longitud del músculo es nuevamente enviada a las neuronas motoras que controlan el mismo músculo. Las unidades motoras se excitan y la antepierna del paciente se levanta produciendo la consabida sacudida. La ejecución misma de la sacudida de la rodilla le indica al médico que el miembro aferente del reflejo, el equilibrio del estímulo sináptico que va a la neurona motora, la neurona motora en sí misma, la articulación neuromuscular, y el músculo, están funcionando normalmente. La sacudida de la rodilla ilustra en forma conveniente una función fisiológica importante del reflejo de estiramiento; le permite al músculo resistir a cualquier cambio inducido en forma pasiva en su longitud, y constituye un buen ejemplo de un sistema de control de retroalimentación negativa.

Dado que el grupo de terminales aferentes que median en el reflejo de estiramiento hace sinapsis directamente con las neuronas motoras sin la interposición de interneurona alguna, el reflejo de estiramiento se califica de *monosináptico*. Los reflejos de estiramiento son los únicos arcos reflejos monosinápticos que se conozcan en el hombre; todos los demás arcos reflejos son polisinápticos, puesto que tienen por lo menos una interneurona (y de ordinario muchas) entre las vías aferentes y las eferentes.

Un segundo grupo de terminales aferentes (B de la Figura 17-3) termina en interneuronas que, al excitarse, inhiben las neuronas motoras que controlan los músculos antagónicos cuya contracción interferiría la respuesta refleja. Por ejemplo, la respuesta normal al reflejo de la sacudida de la rodilla es el estiramiento encaminado a extender la pierna. Los antagonistas frente a estos músculos extensores los constituye un grupo de músculos flexores que, cuando son objeto de activación, halan la pierna hacia atrás y hacia arriba, contra el muslo. Si ambos grupos opuestos de músculos se activan en forma simultánea, la articulación de la rodilla se inmoviliza y la pierna se pone rígida. Esto es ciertamente lo que se requiere en ciertas situaciones, pero si la pierna ha de extenderse partiendo de una posición de flexión, las neuronas motoras que activan los músculos flexores deben ser inhibidas al activarse las neuronas motoras que controlan los músculos extensores. La excitación de un músculo y la inhibición simultánea de su músculo antagónico se denomina *inervación recíproca*.

Un tercer grupo de terminales (C de la Figura 17-3) hace contacto con interneuronas que, cuando son objeto de excitación, activan los *músculos sinérgicos*, esto es, los músculos cuya contracción ayuda al movimiento reflejo. Por ejemplo, en la sacudida de la rodilla, las interneuronas les ayudan a las neuronas motoras que controlan otros músculos extensores de la pierna.

Un cuarto grupo de terminales aferentes (D de la Figura 17-3) hace sinapsis con las interneuronas que llevan la información acerca de la longitud muscular a ciertas áreas del cerebro, las cuales se ocupan de la coordinación del movimiento muscular. Aunque los receptores musculares de estiramiento inician la actividad en las vías que eventualmente llegan a la corteza cerebral, la información transmitida por estos potenciales de acción no tiene un correlacionado consciente; más bien, el conocimiento consciente de la posición de un miembro o articulación procede de los receptores de la articulación, ligamento, y piel (Capítulo 16).

Coactivación alfa-gama Los husos musculares son estructuralmente paralelos a las grandes fibras musculares esqueleti-

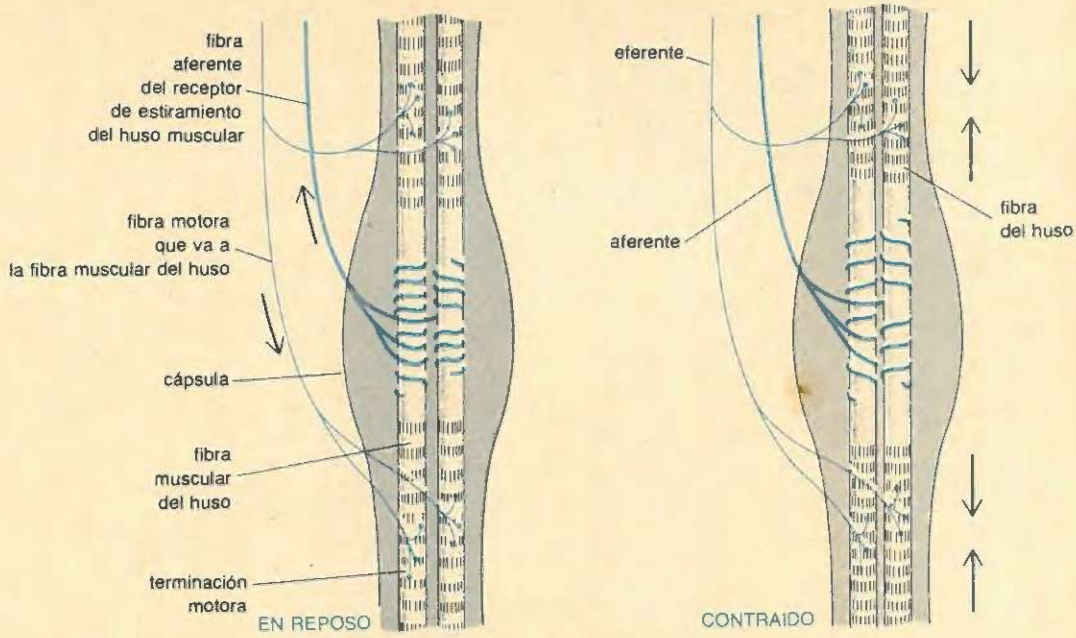


FIGURA 17-4

A. Diagrama de la inervación del huso muscular. B Al contraerse las dos terminaciones estriadas de la fibra del huso, halan del centro de la fibra y estiran el receptor que se encuentra allí. [*De P.A. Merton, How We Control the Contractions of Our Muscles, Sci. Am.* **226**:*30, mayo,* (1972.)]

comotoras, de tal manera que el estiramiento producido sobre ellos desaparece cuando las fibras esqueleticomotoras se contraen (Figura 17-2 y 17-4). Si a los receptores de estiramiento del huso se les permitiera acortarse en este momento dejarían de desencadenar potenciales de acción, y se perdería esta importante información aferente. Para impedir esto, las fibras musculares mismas del huso son obligadas frecuentemente a contraerse durante el acortamiento de las fibras esqueleticomotoras, manteniendo así la tensión en el huso y el fuego en los receptores. Las fibras del huso no son suficientemente grandes y fuertes para acortar todo el músculo y mover las articulaciones; su único papel es el de producir tensión en los receptores de estiramiento del huso. Las fibras musculares del huso se acortan en respuesta a la actividad de las neuronas motoras (Figura 17-4). Las neuronas motoras que activan las fibras del huso no son, sin embargo, las mismas neuronas motoras que activan las fibras musculares esqueleticomotoras. Las neuronas motoras que controlan las fibras musculares esqueleticomotoras son mayores y se clasifican como *neuronas motoras alfa*; las neuronas menores cuyos axones inervan las fibras del huso se denominan *neuronas motoras gama*. Las últimas neuronas son activadas principalmente por el estímulo procedente de las vías descendentes. La ruta general –vía descendente, neurona motora gama, fibra muscular del huso, receptor de estiramiento y neurona aferente, neurona motora alfa– se conoce como *asa gama* (Figura 17-5).

En muchos movimientos voluntarios e involuntarios las neuronas motoras alfa y gama se sinergizan, esto es, son *coactivadas*, casi al mismo tiempo. Para entender la utilidad de la coactivación alfa-gama, considérese, por ejemplo, la acción de recoger un libro cuyo peso se desconoce. Supóngase que la fuerza programada inicialmente para activar las unidades motoras alfa no basta para alzar el libro. Las fibras musculares esqueleticomotoras serán incapaces de encogerse, pero las fibras del huso, activadas simultáneamente por las neuronas motoras gama, se encogerán, y los receptores del huso se estirarán. Por medio del reflejo de estiramiento, ha de incrementarse el equilibrio del estímulo sináptico excitatorio de las unidades motoras alfa, causando así adición de contracción, reclutamiento de unidades motoras adicionales, y una mayor tensión muscular. Así pues, el asa gama suministra un mecanismo mediante el cual pueden compararse a nivel local las órdenes motoras y la ejecución muscular, y realizarse inmediatamente la compensación. Más aún, la información de que los husos tienen mayor longitud de lo esperado (esto es, que las fibras esqueleticomotoras no se han encogido suficientemente) se transmitirá a aquellos centros cerebrales superiores comprometidos en la programación y control de la conducta motora, de tal manera que ellos podrán asimismo alterar su salida.

La coactivación alfa-gama funciona también de otra manera. Si el programa inicial activara exageradamente las unidades motoras alfa, el libro sería alzado con demasiada rapidez. Al encogerse las fibras del huso con rapidez superior a la esperada, desaparecería del huso parte de la tensión, cesando así el fuego de los receptores. Esto haría desaparecer de las neuronas motoras alfa, en forma refleja, un elemento de estímulo excitatorio, haciendo descender automáticamente el movimiento muscular hasta una tasa más deseable. De esta manera, la coactivación de las neuronas motoras alfa y gama puede conducir a grados precisos de regulación de la actividad muscular.

Sistemas de control de la tensión

Un segundo elemento del aparato local controla la tensión y no la longitud. Los receptores empleados en este sistema son los *organos tendinosos de Golgi*, los cuales son estructuras encerradas en cápsulas que se encuentran en el tendón, cerca de su unión con el músculo. Las terminaciones de las fibras de los nervios aferentes están enrolladas alrededor de

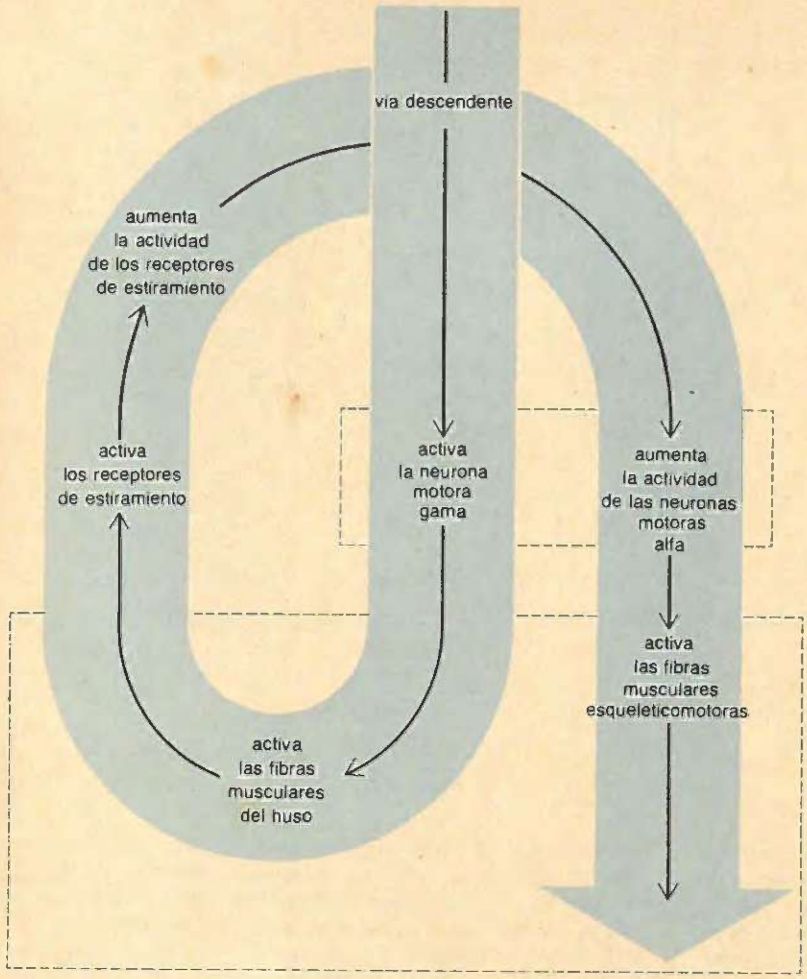


FIGURA 17-5
Asa gamma. El rectángulo pequeño del centro indica aquellos efectos que se llevan a cabo en el tallo cerebral o la médula; el rectángulo grande, los efectos producidos en el músculo.

los haces de colágeno del tendón, los cuales se hallan ligeramente doblados en el estado de reposo. Cuando las fibras esqueleticomotoras del músculo adherido se contraen, halan el tendón, estirando así los haces de colágeno y distorsionando las terminaciones de los receptores de los nervios aferentes (Figura 17-2). Los receptores hacen fuego en relación con la fuerza o tensión creciente generada por un músculo en contracción. Su actividad origina la iniciación de PPSIs (potenciales postsinápticos inhibitorios) en las neuronas motoras del músculo en contracción (Figura 17-6). Algunos de los órganos del tendón de Golgi tienen umbrales altos y responden tan sólo cuando la tensión es muy alta. Estos receptores de umbrales altos pueden funcionar como válvulas de seguridad que inhiben el músculo cuando la fuerza que genera es suficientemente grande para lesionar el miembro. Los demás órganos del tendón de Golgi tienen umbrales más bajos, comparables a los receptores del huso muscular, y suministran los sistemas de control del movimiento mediante la información continua acerca de la tensión generada. Esta información es necesaria para el movimiento efectivo porque determinado estímulo aplicado a un grupo de neuronas motoras no proporciona siempre el mismo grado de tensión. La tensión desarrollada por un músculo en contracción depende de la rapidez del encogimiento del músculo, de la longitud de éste, y del grado de fatiga muscular, como también del número de neuronas motoras activadas y de su tasa de actividad (Capítulo 8). Dado que un conjunto de estímulos que llegan a las neuronas motoras puede conducir a un gran número de tensiones diferentes, se requiere una retroalimentación de información que notifique a los sistemas de control motor acerca de la tensión realmente alcanzada.

Como sucede con los reflejos en que median los receptores de estiramiento del huso, aquellos en que median los órganos del tendón de Golgi se caracterizan generalmente por los efectos recíprocos causados en los músculos antagónicos. Esto se realiza mediante interneuronas yuxtapuestas entre las vías aferentes y eferentes, tal como se describió respecto del reflejo de estiramiento (Figura 17-6).

Vías descendentes y centros cerebrales que las controlan

La corteza cerebral, los centros subcorticales, y el cerebelo influyen en las neuronas motoras a través de las vías descendentes. Existen tres mecanismos mediante los cuales estas vías alteran el equilibrio del estímulo sináptico que converge hacia las neuronas motoras alfa:

1 Haciendo sinapsis directamente con las neuronas motoras alfa, en sí mismas. Esto tiene la ventaja de la rapidez y de la especificidad.
2 Haciendo sinapsis con las neuronas motoras gama, las cuales, mediante el asa gama, influyen en las neuronas motoras alfa. Esta vía y la del número 1 operan de ordinario en forma conjunta. Como se explicó anteriormente, esto tiene la ventaja

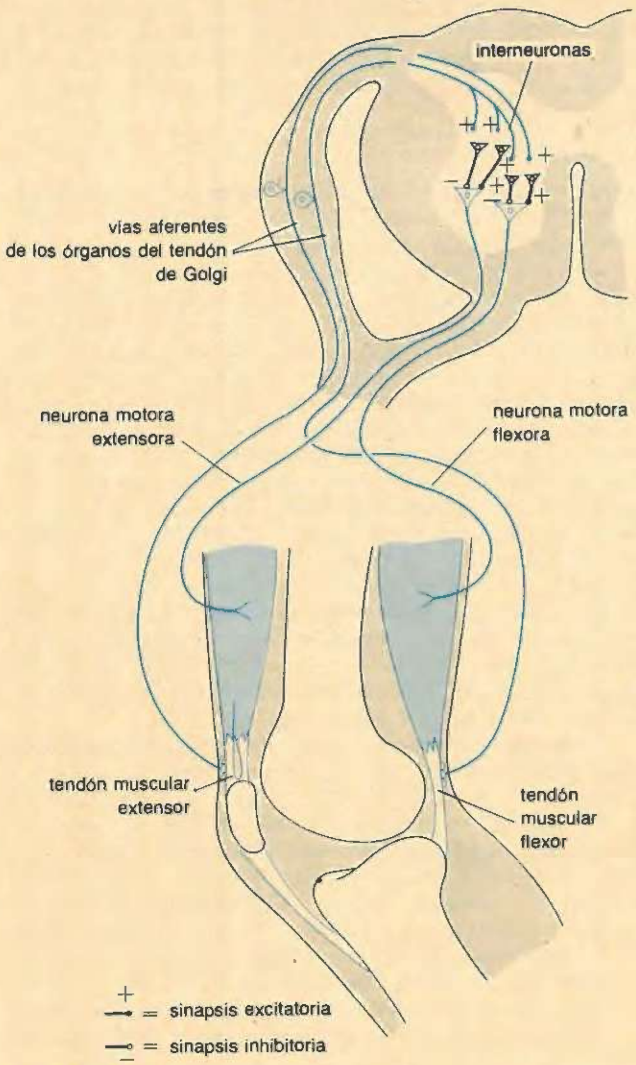


FIGURA 17-6
Organo del tendón de Golgi, componente del sistema de control local.

de mantener la salida de los receptores de estiramiento y de suministrar un medio de compensación local inmediata.

3 Haciendo sinapsis con las interneuronas, a menudo las mismas que atienden los reflejos locales. Aunque esta ruta no es tan rápida como para influir directamente en las neuronas motoras, tiene la ventaja de la coordinación incorporada a la red de interneuronas, como ya se explicó (inervación recíproca).

Varía el grado de empleo de cada uno de estos tres mecanismos, según la naturaleza de la vía descendente, de la cual existen dos categorías principales: la *vía corticoespinal directa* y la *vía multineurónica*.

Vía corticoespinal directa

Las fibras de la vía corticoespinal directa, como su nombre lo indica, tienen sus cuerpos celulares en la corteza cerebral. Los axones de estas neuronas corticales pasan directamente y sin sinapsis adicional, para terminar en la cercanía inmediata de las neuronas motoras (Figura 17-7). El grupo de fibras que inervan los músculos del ojo, cara, lengua, y garganta se ramifican desde estas vías descendentes del tallo cerebral para hacer contacto con las neuronas motoras cuyos axones viajan con los nervios craneales; el resto baja a las diversas terminaciones de la médula espinal, descendiendo por ésta para inervar las neuronas motoras que controlan los músculos de las extremidades asociadas con los movimientos de gran destreza. Cerca de la unión de la médula espinal y el tallo cerebral, la mayoría de estas fibras cruzan la médula espinal para descender al lado opuesto. De esta manera, los músculos esqueléticos del lado izquierdo del cuerpo están controlados en gran parte por neuronas de la mitad derecha del cerebro. La vía corticoespinal directa se denomina también *tracto piramidal* o *sistema piramidal*, quizá por razón de la forma que tiene en algunas partes del cerebro, o porque en otro tiempo se creía que se originaba tan sólo en las gigantescas neuronas piramidales de la corteza.

La vía corticoespinal directa es el mediador principal de los movimientos finos y complejos. No es, sin embargo, el único mediador de tales movimientos, dado que el corte quirúrgico de esta vía, en el hombre, no los elimina completamente aunque sí los hace más débiles, lentos, y menos bien coordinados. Evidentemente, la vía multineurónica debe contribuir también a la ejecución de movimientos delicados.

Las fibras de la vía corticoespinal directa terminan en las tres formas descritas, esto es, en las neuronas motoras alfa, en las neuronas motoras gama, y en las interneuronas. Terminan además en forma presináptica en los terminales centrales de las neuronas aferentes y, a través de ramas colaterales, en neuronas de las vías aferentes ascendentes. El efecto general de su estímulo a los sistemas aferentes es el de limitar el área de la piel, músculo, o articulaciones capacitadas para influir en las neuronas corticales, agudizando así el foco de la

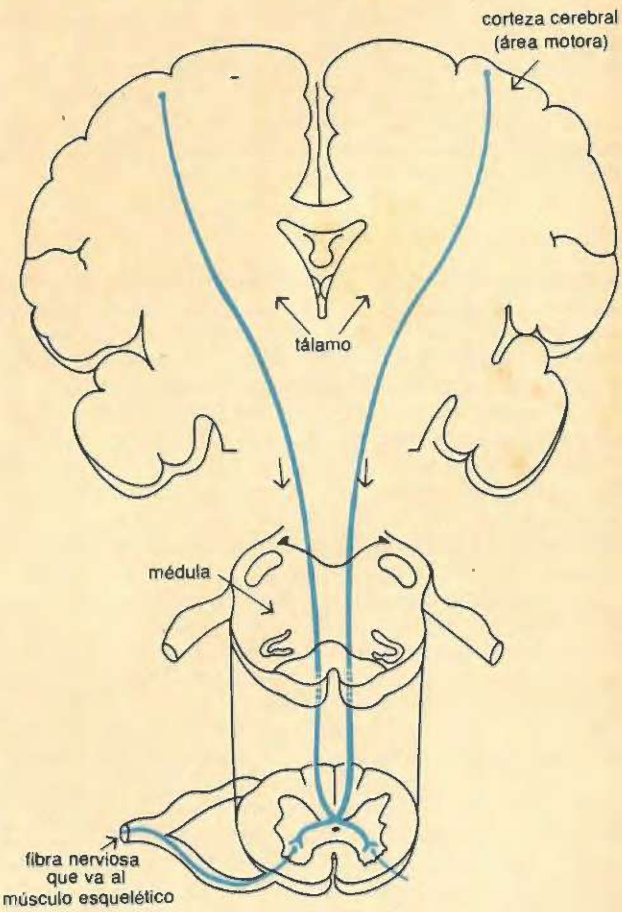


FIGURA 17-7
Diagrama de la vía corticoespinal directa.

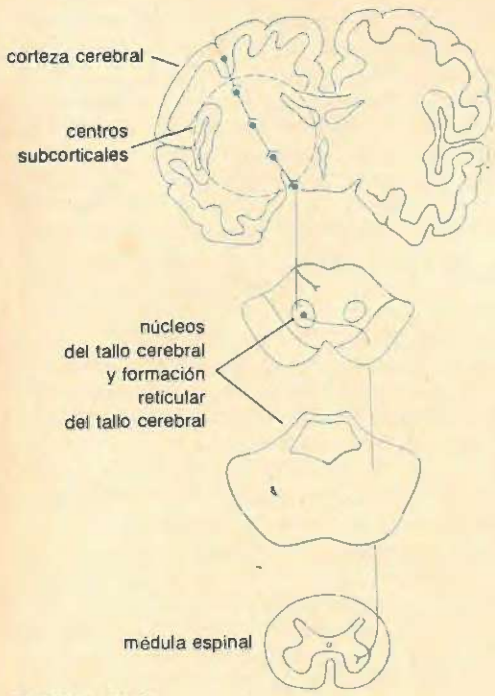


FIGURA 17-8

Diagrama de la vía multineurónica.

señal aferente y mejorando el contraste entre la información importante y la no-importante. Las colaterales llevan también la información de que cierta orden motora se está impartiendo, y posiblemente dan origen al sentido de esfuerzo. Por causa de este control (motor) descendente sobre la información (sensorial) ascendente, es obvio que no existe una separación funcional real entre estos dos sistemas.

Vía multineurónica

Algunas de las neuronas de la corteza cerebral no van directamente a la región de las neuronas motoras; forman más bien el primer eslabón de la vía multineurónica que va finalmente a las neuronas motoras del tallo cerebral y la médula espinal. Estos axones neurónicos corticales pasan a los centros subcorticales y al cerebelo, donde hacen sinapsis con neuronas que a su vez, agregan sus axones a la vía (Figura 17-8). Está pues constituida ésta por una cadena de neuronas funcionalmente relacionadas, todas las cuales integran y transmiten información acerca del control de los músculos esqueléticos. La neurona final de la cadena termina, o bien en las interneuronas, o bien en las neuronas motoras gama.

La información llevada por esta vía (en contraste con la vía corticoespinal directa) cambia continuamente de carácter al ser transmitida a través del cerebro anterior y del tallo cerebral porque la influencia cerebelar y otras se introducen en cada unión sináptica entre las neuronas de la vía. La vía multineurónica es responsable del segundo tipo de control de la corteza motora sobre el movimiento muscular, esto es, de poner en movimiento patrones de interacción nerviosa que están incorporados a los centros inferiores de control del sistema nervioso central, quizá en los ganglios basales, el tallo cerebral, o la médula espinal. Por ejemplo, los intrincados mecanismos nerviosos necesarios para caminar se hallan a niveles subcorticales del sistema nervioso central; la corteza no necesita sino ponerlos en marcha y guiarlos durante el curso de los movimientos.

A pesar de las distinciones entre estas vías, es erróneo imaginar una separación completa de funciones. Todos los movimientos, sean automáticos, sean voluntarios, requieren la interacción coordinada continua de ambas vías.

Corteza cerebral

Muchas áreas de la corteza cerebral dan origen a las dos vías descendentes ya descritas, pero una gran cantidad de las fibras provienen de la parte posterior del lóbulo frontal, el cual se denomina por lo tanto *corteza motora* (Figura 17-9). La función de las neuronas de la corteza motora varía con su posición en la misma. Saliendo de la parte superior del cerebro y descendiendo por el lado (de A a B, en la Figura 17-9), las neuronas corticales se hallan dispuestas de tal manera que las neuronas que afectan los movimientos de los pies y de los dedos de éstos se encuentran en la parte más alta del cerebro, seguidas (al avanzar lateralmente a lo largo de la superficie cerebral) de neuronas que controlan la pierna, el tronco, el brazo, la mano, los dedos, el cuello, y la cara. El tamaño de cada una de las partes individuales del cuerpo, como se observa en la Figura 17-10, es proporcional a la cantidad de corteza dedicada a su control; es claro que las áreas corticales que representan la mano y la cara son las más extensas. El gran número de neuronas corticales dedicadas a la inervación de la mano y la cara es uno de los factores responsables de refinamiento del control motor que puede ejercerse sobre estas partes.

Las neuronas cambian también de características al explorar desde la parte trasera de la corteza motora hacia adelante (de *C* a *D*, en la Figura 17-9). Las de la parte trasera, esto es, las más cercanas a la unión de los lóbulos frontal y parietal, contribuyen principalmente a la vía corticoespinal directa. Desplazándose hacia la parte anterior, es decir, de la corteza cerebral hacia adelante, esta zona de neuronas se mezcla gradualmente con el grupo que forma el primer eslabón de la vía multineurónica. Sin embargo, ninguna de estas neuronas corticales funciona como unidad aislada. Están, por el contrario, interconectadas de tal manera que aquellas neuronas corticales que controlan las unidades motoras de funciones

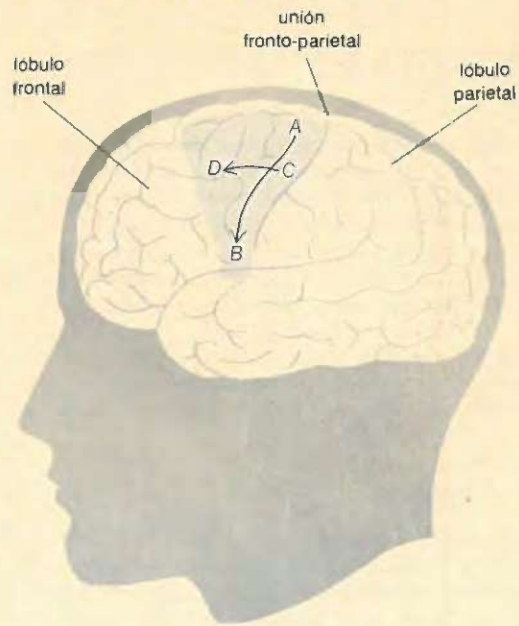


FIGURA 17-9

Regiones de la corteza motora.

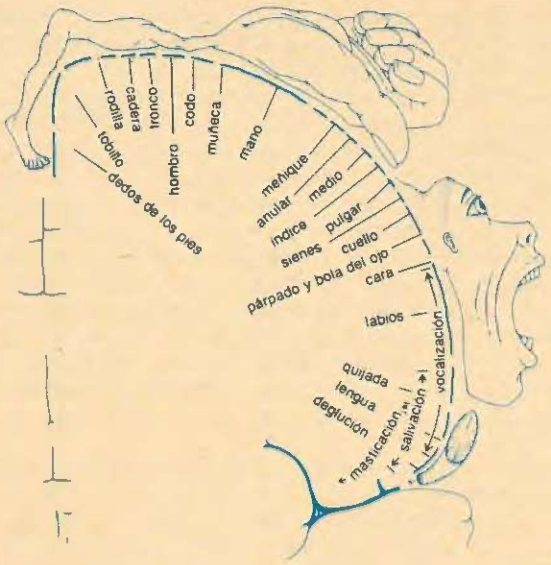


FIGURA 17-10
Disposición de la corteza motora.

relacionadas hacen fuego conjuntamente. Cuanto más delicada es la función de cualquier músculo esquelético, tanto más cerca se está de una relación de uno a uno entre las neuronas corticales y las unidades motoras del músculo.

En toda esta descripción hemos presentado la corteza cerebral como el punto de origen de las vías descendentes que van a las neuronas motoras. Pero, ¿cómo se inician los potenciales de acción que viajan por estas vías descendentes? Como sucede con la mayoría de las neuronas, el patrón de fuego de estas células es determinado únicamente por el equilibrio de la actividad sináptica que opera sobre ellas (no hay evidencia de generación espontánea de potenciales de acción en estas células). ¿Cuáles son pues los estímulos que van a estas células corticales? Primero, ellas reciben una gran cantidad de información de los receptores enumerados anteriormente en este capítulo. Dado este estímulo, se podrían considerar las células corticales como las integrantes de largos arcos reflejos iniciados por la estimulación de los receptores, e indudablemente algún movimiento puede explicarse en estos términos. Tales explicaciones no parecen sin embargo dar cuenta de la iniciación de movimiento mediante la intención consciente. Por ejemplo, si las neuronas de la corteza motora son estimuladas en sujetos conscientes durante la exposición quirúrgica de la corteza, el paciente se mueve pero no de una manera organizada para llegar a determinado fin. El movimiento realizado depende de la parte de la corteza motora estimulada. El sujeto es consciente del movimiento pero dice, "usted me hizo hacer eso", reconociendo así que no se trata de un movimiento voluntario de su parte. La estimulación de ciertas partes de la corteza del lóbulo parietal les hace decir a veces a los pacientes que ellos desean realizar cierto movimiento, pero éste no se presenta.

En alguna parte del cerebro, sin que se sepa propiamente dónde, debe asociarse la información aferente inmediata con los datos adquiridos por la experiencia pasada y con la actividad nerviosa de los sentimientos presentes (yo quiero, me siento como si estuviera haciendo, etc.). Es la salida de esta síntesis la que, en última instancia, da la orden a la corteza motora.

Finalmente, el estímulo que va a las neuronas de la corteza no sólo debe dirigirse a algún fin sino también seleccionar entre cierta variedad de maneras de lograrlo. Como simple ejemplo, una rata entrenada para presionar una palanca cuandoquiera que aparezca la señal de una luz procederá así de manera completamente consistente, pero según su posición original en la jaula, sus movimientos pueden ser realmente variados. Si la rata se encuentra a la izquierda de la palanca, se vuelve hacia la derecha; si se halla a la derecha, se mueve hacia la izquierda. Si tiene la pata en el piso, la levanta; si la tiene más alta que la palanca, la baja. El único acto consistente es el de presionar la palanca. Los movimientos realizados para conseguir el fin son variables y parecen casi inconsecuentes. Sin embargo, aunque es el resultado final el que importa, sólo los actos o movimientos intermedios pueden ser programados por el sistema nervioso. No se sabe en qué forma se selecciona un programa.

Centros subcorticales: ganglios basales, núcleos del tallo cerebral y formación reticular del tallo cerebral

La vía motora multineurónica que desciende de la corteza hace sinapsis en los ganglios basales, núcleos del tallo cerebral, y formación reticular del tallo cerebral. Estas agrupaciones o centros neurónicos tienen papeles importantes en el control de los mecanismos posturales y en la coordinación de los numerosos movimientos simultáneos de la locomoción. Sirven asimismo para correlacionar los movimientos voluntarios refinados y detallados con los mecanismos posturales apropiados respecto de los cuales se superponen estos movimientos. Además, los ganglios basales desempeñan un papel especial en el control voluntario de los movimientos lentos y suaves. Estas estructuras envían información nuevamente a la corteza motora, la cual está comprometida con los movimientos tanto rápidos como lentos, a fin de modular su salida. Estas funciones se notan más claramente cuando los ganglios basales son objeto de lesión o enfermedad (por ejemplo, la de Parkinson), al presentar el paciente movimientos excesivos y desorganizados, y un marcado defecto en la producción voluntaria de movimientos suaves de velocidades diferentes.

Cerebelo

El cerebelo se encuentra en la parte más alta del tallo cerebral, como puede observarse en la Figura 6-43. En vez de iniciar movimiento alguno, actúa influyendo en otras regiones del cerebro, responsables de la actividad motora. La destrucción del cerebelo no causa la pérdida de ningún movimiento específico; se asocia, por el contrario, con una inadecuación general de ese movimiento. Los principales problemas de una persona de cerebelo lesionado son los siguientes:

1. No puede realizar movimientos en forma suave. Si intenta coger un objeto con su mano, el movimiento es convulsivo y va acompañado de oscilación y temblores que se acrecientan al aproximarse al objeto. Cuando sus miembros están en reposo, son estables y libres de movimiento; pero si intenta moverlos por cualquier razón, aun para ayudar a mantener su equilibrio, alcanzan grados desconcertantes de oscilación. Dicho temblor oscilante se conoce también como *temblor intencional* y se asocia clásicamente con la lesión cerebelar. Se opone al temblor de reposo que se presenta con la enfermedad de los ganglios basales.
2. Una persona que sufre de lesión cerebelar camina torpemente con sus pies separados. Experimenta tal dificultad para mantener el equilibrio que se tambalea como un borracho.
3. Le falta rapidez y facilidad para iniciar y suspender los movimientos, y si se le pide que haga rotar rápidamente su muñeca en una y otra dirección, sus movimientos son lentos e irregulares.

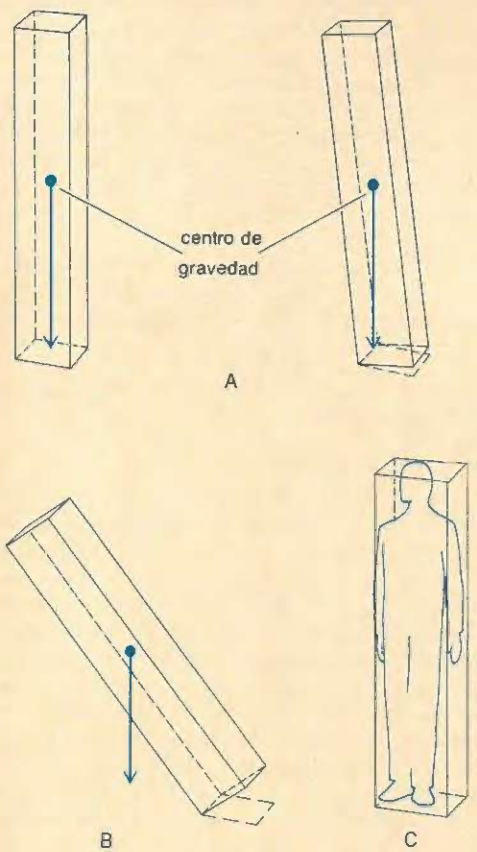


FIGURA 17-11
El centro de gravedad es, en un sistema, el punto en el cual, si se atara una cuerda y se la halara hacia arriba, se equilibrarían todas las fuerzas de la gravedad que operan hacia abajo. El centro de gravedad debe permanecer dentro de las proyecciones verticales de la base del sistema, para que se mantenga la estabilidad. A Condiciones estables. B Condiciones inestables. C Proyecciones verticales de la base en que debe permanecer el centro de gravedad para lograr una posición estable en el hombre.

4 Puede no ser capaz de combinar los movimientos de varias articulaciones en uno solo que sea suave y coordinado. Es posible que para desplazar su brazo mueva primero el hombro, luego el codo, y finalmente la muñeca.

En casos de lesión cerebelar grave, las dificultades combinadas de equilibrio deficiente y movimientos inestables puede llegar a ser de tales proporciones que la persona sea incapaz de caminar y aun de tenerse en pie por sí sola. Dado que el habla depende de la coordinación de muchos movimientos musculares de intrincada distribución en el tiempo, la lesión cerebelar va acompañada de perturbaciones en el habla. Una persona en tales condiciones no presenta evidencia alguna de deficiencias sensoriales ni intelectuales.

Por esta explicación deducirá el lector que el cerebelo se halla comprometido en el control de los músculos utilizados tanto en el mantenimiento de una postura estable como en la ejecución de movimientos coordinados y detallados. Recibe estímulo tanto de la corteza como de los centros subcorticales al llegarle la información acerca de lo que los músculos *deben* estar haciendo, y de muchos sistemas aferentes al ser notificado de lo que los músculos *están* haciendo. Si hay alguna discrepancia entre lo uno y lo otro, sale del cerebelo una señal de error que va a la corteza y a los centros subcorticales donde se inician órdenes nuevas encaminadas a disminuir la discrepancia y suavizar el movimiento.

El cerebelo desempeña un papel especial en el control de los movimientos rápidos (y sirve así para contrarrestar los ganglios basales, los cuales influyen en los movimientos lentos). Los movimientos rápidos son, en gran parte, "preprogramados" en su totalidad, en lugar de ser modificados en su curso, como sucede con los movimientos más lentos. Tal preprogramación requiere el cálculo del tiempo necesario para el movimiento (teniendo en cuenta la cantidad determinada de fuerza muscular que se necesita en cualquier situación especial) e integración de estos datos con la información acerca de la posición de reposo y localización final de la estructura desplazada. El cerebelo realiza esta función y, lo mismo que los ganglios basales, proyecta la información a la corteza motora.

Los estímulos aferentes que van al cerebelo proceden del sistema vestibular, ojos, oídos, piel, músculos, y tendones, esto es, de los principales receptores afectados por el movimiento. Los estímulos procedentes de los receptores de un área individual pequeña del cuerpo terminan en la misma región del cerebelo, como sucede con los estímulos procedentes de los centros cerebrales superiores que controlan las unidades motoras de esa misma área. Así pues, la información que proviene de los músculos, tendones, y piel del brazo llegan a la misma área de la corteza cerebelar que recibe de la corteza cerebral las órdenes motoras destinadas al "brazo". Esto le permite al cerebelo comparar las órdenes motoras con la ejecución muscular.

Con esto se completa nuestro análisis de los elementos de los sistemas de control motor. Vamos a analizar ahora las interacciones de estos elementos en dos situaciones: mantenimiento de la postura erecta y locomoción.

Mantenimiento de la postura y equilibrio

El esqueleto que soporta el cuerpo es un sistema de huesos largos y una columna de numerosas articulaciones, los cuales por sí solos no pueden resistir a la fuerza de gravedad. Aunque los ligamentos y la carne que los cubre mantengan juntos dichos elementos, éstos no pueden mantenerse erectos a menos que haya de por medio una actividad muscular coordinada. Esto se aplica no sólo a la sustentación del cuerpo como un todo, sino también a la fijación de los segmentos del cuerpo en segmentos contiguos, por ejemplo, el sostenimiento de la cabeza, la cual se mantiene erecta sin esfuerzo consciente alguno y sin fatiga, en una persona normal que se halla en estado de vigilia. Cuando, sin recostarse en el lecho, alguien se duerme, se observa una disminución en la fijación postural de la cabeza; se repite el cabeceo hasta que el mentón descansa sobre el pecho o cerca de él.

Además del problema de sustentar su propio peso contra la fuerza de gravedad, está el de mantener el equilibrio. El hombre tiene una estructura muy alta, equilibrada sobre una base relativamente pequeña, y su centro de gravedad se halla ubicado en parte muy alta puesto que se encuentra apenas por debajo de la cintura. Para lograrse la estabilidad, el centro de gravedad debe mantenerse dentro del área pequeña determinada por la proyección vertical de esa base (Figura 17-11). El hombre, sin embargo, se encuentra casi siempre en movimiento, cimbrándose hacia adelante y hacia atrás, y de uno a otro lado, aunque parezca estar firme en su posición erecta. Es claro que a menudo actúa en condiciones de equilibrio inestable y sería fácilmente derribado por las fuerzas físicas del ambiente si su equilibrio no estuviera protegido por los mecanismos posturales reflejos.

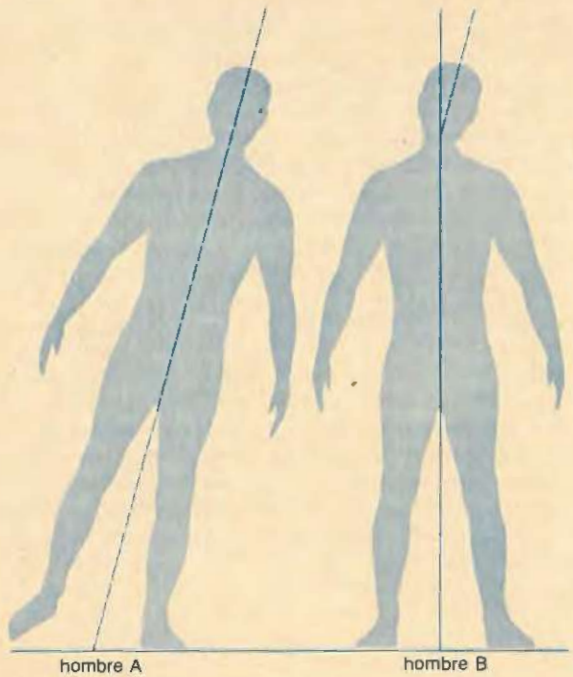


FIGURA 17-12
Interacción de los receptores vestibulares, y de los cutáneos, de las articulaciones, y de los tendones.

El mantenimiento de la postura y equilibrio se logra por medio de complejos mecanismos contrarrestantes cuya totalidad de elementos vimos anteriormente. El arco eferente de los reflejos son, por supuesto, las neuronas motoras alfa que van al músculo esquelético. Los principales centros de coordinación son los ganglios basales, los núcleos del tallo cerebral, y la formación reticular, los cuales influyen en las neuronas motoras, principalmente por la vía multineurónica descendente. ¿Cuál es la fuente del estímulo aferente? Podría predecirse la existencia de receptores de "centros de gravedad", pero de hecho tales receptores no existen. Por el contrario, la información acerca de la localización del centro de gravedad es dada por la integración de todas las señales aferentes que proceden de los músculos, articulaciones, piel, sistema vestibular, y ojos. Esta integración les suministra a los centros subcorticales de integración un "mapa" de la posición de todo el cuerpo en el espacio.

En un sistema como éste, es extremadamente difícil asignarle a cualquier sistema aferente cierto porcentaje de importancia, aun en el caso de especificarse las condiciones precisas. Parece, sin embargo, que en el hombre, en condiciones aptas para la visión, la información visual es probablemente de máxima importancia. De tal influencia son empero los demás estímulos, y de tal adaptación el sistema general, que una persona ciega mantiene perfectamente el equilibrio con pérdida apenas leve de precisión. Más aún, con el cambio de circunstancias, puede alterarse considerablemente el equilibrio de la importancia entre los diversos estímulos aferentes.

Tomemos como ejemplo el sistema vestibular. A pesar de denominarse los órganos vestibulares órganos del sentido del equilibrio, las personas cuyos mecanismos vestibulares han sido completamente destruidos pueden ser, en su vida ordinaria, de incapacidad muy reducida (se dio el caso de un hombre que, en tales condiciones, era capaz hasta de viajar en motocicleta). Tales personas no quedan gravemente incapacitadas mientras les funcionen el sistema visual, los receptores de posición de las articulaciones, y los receptores cutáneos. Encuentran, sin embargo, dificultad para caminar en la oscuridad por un piso irregular, o para bajar escalas, cuando no tienen un punto visual de referencia inmediatamente frente a sus pies. En tales circunstancias, se agiganta por lo tanto para una persona normal la importancia del estímulo vestibular. La información vestibular suministra finalmente el único indicio para la orientación respecto de la gravedad cuando la persona está nadando debajo del agua, donde se confunden el estímulo visual, el de la piel y el de las articulaciones.

Los receptores de las articulaciones, los ligamentos y tendones a ellas asociados, y sus vías a través del sistema nervioso desempeñan un papel importante en el control inconsciente de la postura y del movimiento, y originan el conocimiento consciente de la posición y movimiento de las articulaciones (Capítulo 16). Recuérdese que los receptores de las articulaciones son indicadores precisos del movimiento y de la posición. Los receptores cutáneos que perciben el contacto del cuerpo con otras superficies desempeñan asimismo su papel en la regulación de la postura del cuerpo. Mediante las siguientes pruebas puede demostrarse que tanto los receptores cutáneos como los de la posición de las articulaciones contribuyen a los mecanismos posturales.

El porte de quien camina en la oscuridad carece de soltura y seguridad; la estabilidad y la confianza crecen en gran manera con el simple hecho de ir tocando una pared con la yema del dedo. Dicho tacto no suministra ciertamente sustentación física alguna, pero agrega una información aferente significativa a los centros de coordinación de los centros subcorticales y del cerebelo. Los receptores de posición de las articulaciones agregan asimismo información. Cuando una persona carente de sistema vestibular y cuyos ojos están vendados recibe un impacto que le hace perder su posición erecta, su tronco no realiza los movimientos apropiados para contrarrestar la inclinación, pero sí sus miembros, a consecuencia de la estimulación de los receptores de posición de las articulaciones que están en movimiento. Más todavía, los movimientos son similares a los que realizaría una persona normal (aunque no alcanzan el mismo vigor; no afectan siempre todos los miembros y pueden no impedir la caída).

Varios ejemplos más pueden ilustrar aún el hecho de requerirse ordinariamente la integración de más de un estímulo para que puedan provocarse las respuestas apropiadas. Los sujetos normales presentan grandes respuestas reflejas posturales a la inestabilidad de la base en que están sentados o de pie; pero en estas condiciones se excitan tanto los receptores vestibulares como los de posición de las articulaciones. Si se estimula el solo sistema vestibular moviendo bruscamente la cabeza en cualquier dirección, no hay movimiento reflejo alguno del cuerpo ni de los miembros. Parece, por lo tanto, que los reflejos posturales ocurren sólo cuando el *cuerpo* se halla inestable. En el sistema nervioso central, la integración de la información sináptica determina si los estímulos procedentes de los vestíbulos han de excitar o no los mecanismos posturales, proceso que en un momento dado le permite al sistema vestibular excitar estos grandes movimientos reflejos, y cuando, por el contrario, hubieren de resultar inapropiados, los excluye.

La Figura 17-12 ilustra este punto. El hombre A está obviamente en peligro de caer y necesita movimientos musculares que lo mantengan en posición erecta. Considérese el estímulo sináptico que le llega al sistema nervioso central: los estímulos vestibulares procedentes de los dos conjuntos de canales semicirculares son diferentes, los estímulos provenientes de las articulaciones y ligamentos de los miembros de ambos lados de su cuerpo son diversos, y los receptores de las articulaciones de la sección de la columna vertebral que atraviesa su cuello indican que éste no está doblado. La integración final de todos éstos estímulos sinápticos conduce

a la iniciación de las respuestas reflejas posturales. El hombre B no se halla en peligro de caer aunque el estímulo procedente de sus sistemas vestibulares es del todo igual al del hombre A, por ser completamente diferente el estímulo sináptico total que va al sistema nervioso central. No hay desequilibrio alguno de estímulos procedentes de los receptores de las articulaciones de los miembros, pero hay desequilibrio procedente de las articulaciones del cuello. La información del hombre A indica inestabilidad; no así la del hombre B. Las reacciones que iniciaría la estimulación vestibular no ocurren, a menos que el estímulo de los receptores de las articulaciones indique que el cuerpo se halla inestable.

Hemos de destacar, finalmente, la contribución especial de los receptores del huso muscular (de estiramiento) al mantenimiento de la postura erecta contra la fuerza de gravedad. Estos receptores que controlan la longitud suministran información a través de las vías aferentes y ascendentes a los centros cerebrales superiores, pero además inician el reflejo de estiramiento de ocurrencia local. Imagínese a una persona que se halla en posición erecta; la gravedad hace que sus rodillas empiecen a doblarse. Al ocurrir esto, el tendón de la rótula y los músculos extensores se estiran y se provoca el reflejo de estiramiento, originándose un aumento de contracción de los músculos extensores para enderezar la rodilla e impedir que la persona caiga.

Por la descripción anterior podría parecer (sin que sea cierto) que los reflejos de esiramiento pudieran por sí mismos mantener la posición erecta contra las fuerzas de gravedad. De hecho, su estímulo es efectivo para ampliar la actividad motora tan sólo cuando simultáneamente se presenta una facilitación de las neuronas motoras alfa por parte de las vías descendentes. Indudablemente el suministro de tal facilitación constituye una función importante de la vía multineurónica. Como podría predecirse, esta vía generalmente ayuda en forma preferencial a las neuronas motoras que van a los denominados músculos de antigravedad, por ejemplo, a los músculos extensores de las piernas.

¿Qué sucede, finalmente, si todos los reflejos posturales, una vez iniciados, no logran su misión y la persona pierde su equilibrio? Si una persona recibe un empellón, el brazo del lado más bajo se recoge hacia el cuerpo, pero si el impacto es tal que la persona se encuentra en peligro de perder el equilibrio, dicho brazo se extiende rápidamente para amortiguar la caída. Se rompe el primer patrón de reflejos de respuesta al empellón, y lo sustituye un conjunto diferente de reflejos, tan pronto se pierde la esperanza de restablecer el equilibrio. Es indudablemente tal transformación la que explica los pasos en la marcha.

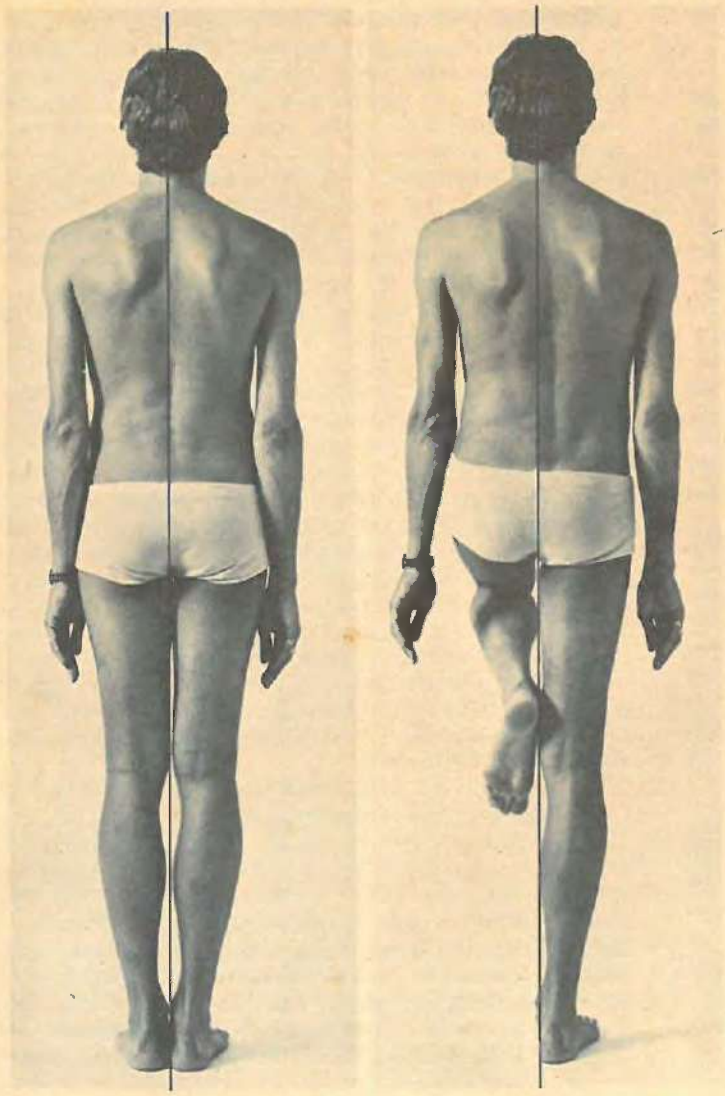


FIGURA 17-13
Cambios de postura durante la marcha. A Posición normal erecta. B Al levantarse el pie izquierdo, todo el cuerpo se inclina hacia la derecha, de tal manera que el centro de gravedad queda situado verticalmente sobre el pie derecho.

Locomoción

La fijación postural del cuerpo se relaciona íntimamente con los problemas de la locomoción y del mantenimiento del equilibrio frente al movimiento. Al requisito básico de la sustentación del cuerpo contra la gravedad, se agrega, tratándose de la locomoción, la necesidad de alguna estructura o mecanismo capaz de transportar el cuerpo. Al caminar, el cuerpo humano se equilibra sobre la base reducida que suministra un solo pie. El peso del cuerpo es soportado alternativamente por cada pierna, y para realizar esto el cuerpo se desplaza de uno a otro lado de tal manera que el centro de gravedad se sitúa en forma alterna sobre la pierna derecha y luego sobre la izquierda. Sólo al situarse dicho centro sobre la pierna derecha, puede levantarse la izquierda para hacerla avanzar. Al levantar el pie izquierdo el tronco del cuerpo se desplaza hacia la derecha para contrarrestar el peso de la pierna izquierda (Figura 17-13). Debe ser claro que el control estricto y delicado del centro de gravedad es esencial para lograr estos movimientos sin perder el equilibrio.

A los niños pequeños es posible enseñarles a caminar si se los sostiene de tal manera que sus pies toquen el suelo y sus piernas soporten el peso del cuerpo. Los movimientos pueden iniciarse simplemente impeliendo el cuerpo del niño hacia adelante y moviéndolo ligeramente de un lado para otro. De esta manera, los desplazamientos leves del centro de gravedad inician la flexión y extensión coordinadas y alternas de la pierna, indispensables para los pasos que se dan con un propósito cierto.

El estímulo necesario para desencadenar los pasos es un impulso débil del cuerpo hacia adelante. Cuando un muchacho o un adulto dan un paso, el peso del cuerpo se le pasa a un solo pie mientras se levanta el otro. El cuerpo se deja caer hacia adelante y pierde su equilibrio hasta que lo recibe la pierna que ha avanzado. Durante este proceso, el centro de gravedad se ha desplazado de uno a otro lado, y de atrás hacia adelante, respecto de la posición en que se encontraba situado sobre una pierna, para llegar a la misma posición sobre la pierna contraria. Tal acción se repite en forma rítmica, y su continuación depende de ambos elementos del desplazamiento del centro de gravedad, a saber, del desplazamiento hacia adelante, el cual causa la caída en tal dirección, y del desplazamiento hacia los lados, el cual le permite a un pie levantarse y avanzar. Son pues cuatro los elementos necesarios para la locomoción: la sustentación del cuerpo contra la gravedad, los pasos, el control del centro de gravedad que suministra el equilibrio, y un medio para lograr el movimiento de avance. Estos cuatro elementos deben hallarse presentes en forma continua y simultánea. Sería evidentemente inútil la aplicación del impulso hacia adelante sin el mecanismo adecuado de los pasos. Es interesante el punto de que la caída hacia adelante sirve tanto para suministrar el avance como para provocar los pasos. En efecto, si una persona se inclina hacia adelante más allá de cierto punto, forzosamente da un paso o cae, y en este caso, los pasos constituyen parte de un reflejo protector.

En las personas aquejadas de enfermedades de los ganglios basales, se presentan a menudo perturbaciones en la locomoción, y ocasionalmente los desórdenes pueden llegar a ser de tales dimensiones que los pacientes pueden quedar inmovilizados. Tales pacientes pueden mantenerse de pie y realizar los movimientos rítmicos alternos de los pies pero no pueden caminar. Una de tales pacientes que sufre de los ganglios basales y camina sólo muy defectuosamente puede hacerlo muy bien si lleva por delante una silla de 14 libras. Su desorden se encuentra localizado en los mecanismos de los ganglios basales que controlan el desplazamiento del centro de gravedad hacia adelante, y no puede por eso inclinarse en tal dirección para lograr la progresión necesaria en la locomoción. El peso de la silla tiene el efecto de adelantarle el centro de gravedad. Su desorden se circunscribe a la capacidad de inclinar su cuerpo hacia adelante; no le falta la capacidad de balancear su cuerpo de lado a lado. Otros pacientes tienen por el contrario buen control de adelante hacia atrás, pero carecen del control lateral adecuado.

18

Conciencia y conducta

Conciencia

Estados de conciencia/ *El estado de vigilia y la activación* / *Sueño* / *Papel de la formación reticular* /Experiencia consciente.

Motivación y emoción

Motivación/Emoción/Mediadores químicos para la emoción y la motivación

Desarrollo nervioso y aprendizaje

Evolución del sistema nervioso/ Desarrollo del sistema nervioso individual/ Aprendizaje y memoria/ *Memoria a corto plazo* / *Mèmoria a largo plazo* / *Olvido* / *Resumen de las teorías acerca del aprendizaje*

Lenguaje

Conclusión

A pesar del uso de la palabra conducta para referirse de ordinario a aquellas acciones que son externas, a los eventos claramente visibles, ella en realidad denota la respuesta de los individuos a su ambiente total, tanto externo como interno. Por lo tanto, la conducta puede definirse simplemente como algo que una persona hace, incluyendo los eventos tanto somáticos como autónomos. Evidentemente todo lo descrito en la Parte 3 entra en la categoría de la conducta. El Capítulo 16 introdujo el concepto de conciencia en términos de percepción, y el Capítulo 17 se ocupó de ella en el sentido de movimientos voluntarios e involuntarios. Este capítulo explica la conciencia y su relación con todas las formas de conducta.

Conciencia

El término *conciencia* comprende dos conceptos diferentes: *estados de conciencia* y *experiencia consciente*. El segundo concepto se refiere a aquellas cosas de las cuales una persona es consciente –pensamientos, sentimientos, percepciones, ideas, sueños, razonamientos– durante cualquiera de los estados de conciencia. El estado de conciencia de una persona, esto es, el hecho de hallarse despierta, dormida, o somnolienta, etc., se define tanto mediante la conducta que, en todo su espectro, va desde el estado de coma hasta el grado máximo de atención, como mediante el patrón de actividad cerebral registrable en forma eléctrica, a saber, en general, como la diferencia de potencial eléctrico, existente

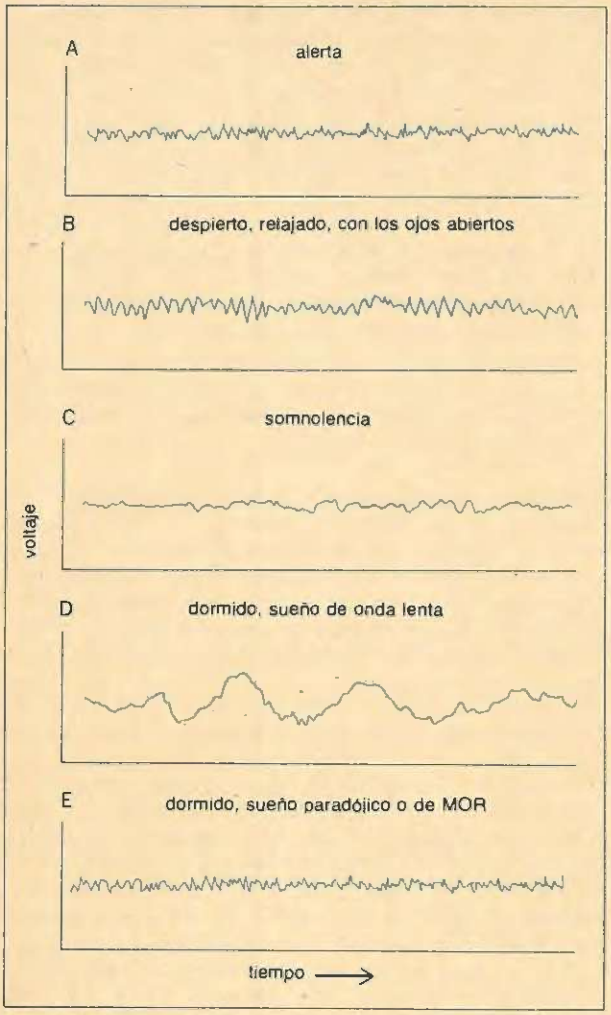


FIGURA 18-1
Patrones electroencefalográficos correspondientes a los diversos estados de conciencia.

entre dos puntos del cráneo. Tal registro es el *electroencefalograma* (EEG).

El patrón de onda del EEG cambia de frecuencia y amplitud con las diversas conductas que van desde el estado de alerta hasta el del sueño, pasando por el reposo y la somnolencia (Figura 18-1). El EEG es producido por la sincronización intermitente de la actividad eléctrica de grupos pequeños de neuronas de la corteza cerebral. Se cree que las unidades básicas de esta actividad eléctrica son potenciales sinápticos individuales (o grupos de ellos), y no potenciales de acción. Estas sinapsis activas son impulsadas por algún centro subcortical, posiblemente el tálamo. Las neuronas corticales diferentes de las sincronizadas en un momento dado, tienen también potenciales fluctuantes de membrana, debidos al estímulo sináptico, pero su actividad no es sincronizada, y por lo tanto los potenciales tienden a excluirse mutuamente. En forma periódica, se sincronizan grupos nuevos de neuronas.

El EEG es un instrumento clínico útil porque los patrones normales se alteran en las áreas cerebrales que han sido objeto de lesión o daño. Es útil asimismo para definir los estados de conciencia, pero se desconoce la función que esta actividad eléctrica desempeña en la tarea cerebral del procesamiento de la información si tal es el caso. ¿Influyen realmente estas ondas eléctricas en la actividad cerebral, o son tan sólo epifenómenos? (Estos son fenómenos que acompañan un evento con el cual, sin embargo, de ordinario no se relacionan, por ejemplo, el sonido de un bate de béisbol que golpea una bola. El sonido se origina en el impacto pero no influye en la distancia que va a recorrer la bola). No lo sabemos.

Estados de conciencia

El estado de vigilia y la activación Desde el punto de vista de la conducta, el estado de vigilia está muy lejos de ser homogéneo, pues comprende la infinita variedad de cosas que una persona puede estar haciendo. El patrón sobresaliente de ondas del EEG de un adulto relajado que se halle en estado de vigilia y tenga cerrados los ojos, es una oscilación lenta de 8 a 13 Hz (Figura 18-1B), conocida como *ritmo alfa*. Cada individuo tiene un patrón característico de ritmo alfa, y así sucede con cada región cerebral. Los ritmos alfa son casi siempre mayores en la parte posterior de la cabeza, sobre el área de la corteza visual, y son también mayores cuando la persona sin estar pensando, mantiene cerrados los ojos.

Cuando la persona está atenta a un estímulo externo (o cuando piensa intensamente acerca de algo), el ritmo alfa es remplazado por oscilaciones más bajas y más rápidas (Figura 18-1A). Dicha transformación se conoce como *activación del EEG*, y se asocia con el acto de atender a los estímulos, más bien que con la percepción misma; por ejemplo, si una persona abre los ojos en un aposento completamente oscuro y brega a ver, se activa el EEG. Asimismo, con la disminución de atención a los estímulos repetidos, el patrón del EEG regresa al ritmo alfa. Así pues, el ritmo alfa, con sus oscilaciones mayores y más regulares, se asocia con la disminución de niveles de atención.

Cuando se están generando los ritmos alfa, los sujetos informan comúnmente que se sienten relajados y felices. Un grado alto de ritmo alfa se asocia también con los estados de meditación. No se ha demostrado, sin embargo, que las personas que normalmente experimentan grandes cantidades de episodios alfa difieran psicológicamente de las que tienen niveles más bajos, y es oscura la relación entre la actividad de las ondas cerebrales y el estado de ánimo del sujeto. Se ha entrenado a algunas personas en el incremento de la cantidad de ritmos cerebrales alfa suministrándoles una señal de retroalimentación, tal como un tono, cuandoquiera que el ritmo alfa aparece en su EEG. El aumento de episodios alfa se ha utilizado para el control de algunos tipos de dolor crónico. Esto tiene éxito en algunos casos, posiblemente porque (*1*) el entrenamiento alfa distrae la atención apartándola del dolor hacia la señal de retroalimentación y hacia los sentimientos internos, (*2*) el paciente cree que el método funciona, (*3*) la relajación asociada con los episodios alfa disminuye la ansiedad del paciente, o (*4*) la conciencia de la posibilidad del control sobre el dolor cambia su significado, y de ahí se deriva la respuesta.

Sueño Aunque el hombre promedio gasta aproximadamente una tercera parte de su vida en dormir, poco es lo que se conoce acerca de las funciones del sueño. Sabemos ciertamente que este es un proceso activo y no una mera ausencia de vigilia. Más aún, no es un simple fenómeno individual; existen dos estados diferentes de sueño caracterizados por diversos patrones electroencefalográficos y conductistas.

El patrón del EEG cambia profundamente durante el sueño. Al ponerse somnolienta una persona, el ritmo alfa es remplazado gradualmente por otro de ciertas diferencias de potencial, irregular, y de bajo voltaje (Figura 18-1C), y al profundizarse el sueño, las ondas del EEG se hacen más lentas, mayores, y más irregulares (Figura 18-1D). Este

sueño de onda lenta es interrumpido periódicamente por episodios de *sueño paradójico*, durante el cual el sujeto parece todavía dormido pero tiene un patrón de EEG similar al de activación del EEG, o sea, el de una persona que se halla despierta y en estado de alerta (Figura 18-1E).

El sueño paradójico y el de onda lenta se diferencian asimismo mediante criterios conductistas. Durante un sueño de onda lenta, estos criterios no son precisos, y es difícil decir con exactitud cuándo pasa una persona de la somnolencia al sueño de onda lenta. Hay un tono considerable en los músculos posturales, y tan sólo un cambio reducido en la actividad cardiovascular y respiratoria. Durante el sueño de onda lenta es relativamente fácil despertar a la persona, y si de hecho se la despierta, rara vez informa que estuviera soñando. El sueño de onda lenta tiene un tipo característico de mentalización; los sujetos hablan de "pensamientos" más bien que de "sueños". En comparación con los sueños, tales pensamientos son más plausibles y conceptuales, se relacionan más estrechamente con eventos recientes de la vida diaria, y se asemejan más a los pensamientos del estado de vigilia.

Durante los episodios del sueño paradójico, por otra parte, los criterios conductistas son precisos. Al momento de aparecer el sueño paradójico, se inhibe el tono de los músculos posturales en forma repentina y completa, no obstante presentarse los episodios periódicos de sacudidas de los músculos faciales y de los miembros, y los movimientos oculares rápidos, detrás de los párpados cerrados. (El sueño paradójico se llama también, por tal motivo, *sueño de movimientos oculares rápidos*.) La respiración y la frecuencia cardíaca son irregulares, y la presión sanguínea puede ascender o descender. Al despertar a una persona del sueño paradójico, en un 80 o 90 por ciento del tiempo, informa que ha estado soñando.

Los registros continuos demuestran que los dos estados de sueño siguen un ciclo regular de 30 a 90 minutos, durando cada episodio de sueño paradójico de 10 a 15 minutos. Así pues, el sueño de onda lenta constituye alrededor del 80 por ciento del tiempo total de sueño de los adultos, y el sueño paradójico alrededor del 20 por ciento. El tiempo empleado en el sueño paradójico aumenta hacia el final de una noche libre de perturbaciones. De ordinario, no es posible pasar directamente del estado de vigilia a un episodio de sueño paradójico; a él se llega sólo después de un mínimo de 30 minutos de sueño de onda lenta. De esta manera, despertando a un sujeto al principio de cada período de sueño paradójico, se le puede impedir que emplee mucho tiempo en ese estado, aunque el total de su tiempo de sueño siga siendo aproximadamente normal. Después de ser privados del sueño paradójico durante varias noches, en la ocasión siguiente todos los sujetos emplean en sueño paradójico una proporción de tiempo superior a la ordinaria. El número total de horas empleadas en el sueño paradójico tiende pues a permanecer constante.

¿Cuál es el significado funcional del sueño? ¿Qué le sucede al cerebro mientras la persona duerme? Sabemos ya que el cerebro, como un todo, no descansa durante el sueño, ni ocurre tampoco una inhibición generalizada de la actividad de las neuronas cerebrales. Hay, por el contrario, una cantidad considerable de actividad neurónica durante el sueño de onda lenta, y muchas áreas del cerebro son más activas durante el sueño paradójico que durante la vigilia. El flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno por parte del cerebro, o sean los indicios de su actividad metabólica, no disminuyen durante el sueño.

Mientras éste se desarrolla; ocurre sin embargo, un cambio en la distribución o reorganización de la actividad neurónica, y algunas neuronas individuales son menos activas que durante la vigilia, aunque el cerebro, como conjunto, permanece relativamente activo. A pesar de no ser el sueño un período de descanso generalizado para el cerebro en su totalidad, es posible que represente un período de descanso para ciertos elementos específicos, durante el cual ellos pueden llenar los sustratos necesarios para su generación de potenciales de acción. Sin embargo, cuando el tejido nervioso aislado está expuesto a tasas extremas de estimulación que superan en gran manera las que se presentan en circunstancias fisiológicas, las neuronas se recobran en un período de minutos. Opinan algunos, en forma alternativa, que la importancia funcional del sueño no está en la recuperación a corto plazo sino en los cambios químicos y estructurales que a un plazo relativamente largo debe sufrir el cerebro para hacer posibles el aprendizaje y la memoria.

Acerca pues de la pregunta relacionada con la importancia funcional del sueño hemos de confesar nuestra ignorancia. Varias respuestas son posibles pero la evidencia no es suficiente para probar ninguna.

Papel de la formación reticular El estado prevaleciente de conciencia es la resultante de la interacción entre tres sistemas neurónicos, uno de los cuales causa activación, y los otros dos, sueño; los tres hacen parte de la formación reticular. Esta se encuentra en el núcleo central del tallo cerebral, en medio de las vías que ascienden y descienden entre el cerebro y la médula espinal, y las neuronas de la formación reticular reciben una muestra continua de la actividad nerviosa de estas vías, incluyendo información procedente (*1*) de ciertas áreas del cerebro anterior (corteza cerebral, ganglios basales, sistema límbico, y otras regiones profundas), (2) de la médula espinal, y (*3*) del cerebelo y otras estructuras del tallo cerebral (Figura 18-2A). La salida de las neuronas de la formación reticular es determinada por estos estímulos, como también por la actividad espontánea generada en la formación reticular misma. La formación reticular se proyecta (*1*) a la médula espinal, (2) al cerebelo, y (*3*) a las áreas subcorticales y corticales del cerebro anterior. Hay asimismo en el tallo cerebral, una gran cantidad de terminaciones sinápticas, de tal manera que la formación reticular actúa sobre sí misma (Figura 18-2B). Esta influye pues virtualmente en todas las áreas del sistema nervioso central, y es objeto de influencia por parte de todas ellas.

La formación reticular no es, sin embargo, homogénea, y las áreas discretas tienen a menudo funciones específicas. Ya hemos explicado varias de las funciones importantes de la formación reticular: ayuda a coordinar la actividad del músculo esquelético (Capítulo 17); contiene los centros primarios de control cardiovascular y respiratorio (Capítulos 9 y 10); controla la enorme cantidad de mensajes que ascienden y descienden por el sistema nervioso central (Capítulos 16 y 17). En este capítulo nos ocupamos de su papel en la determinación de los estados de conciencia.

El sistema reticular de activación En 1934 se descubrió que el EEG de un cerebro anterior, quirúrgicamente aislado de la médula espinal y de las tres cuartas partes inferiores del tallo cerebral, pierde los patrones de onda, típicos de un animal despierto, lo cual indica que algunas estructuras nerviosas del tallo cerebral o de la médula espinal son esenciales para el mantenimiento del EEG de vigilia. Estas estructuras nerviosas se hallan dentro de la formación reticular del tallo cerebral. La estimulación eléctrica o química de tal área causa la activación del EEG, mientras su destrucción produce coma y el EEG característico del estado de sueño.

Este componente de la formación reticular se denomina *sistema reticular de activación* (SRA). Al pasar del tallo cerebral al núcleo central del cerebro anterior, las neuronas del SRA activan el *sistema difuso de proyección talámica*. Estas

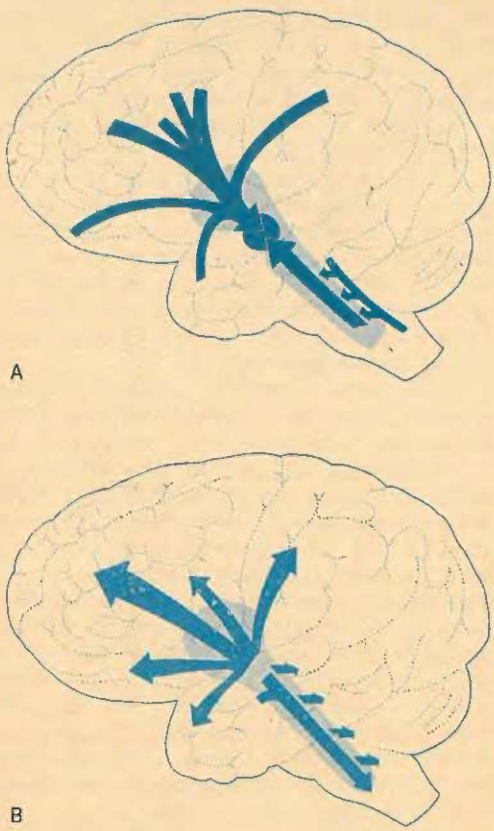


FIGURA 18-2
A Convergencia de las influencias descendentes, locales y ascendentes, sobre la formación reticular (área sombreada). B Proyecciones de la formación reticular a la médula espinal, tallo cerebral y cerebelo, y cerebro anterior. (*Adaptado de Livingston.*)

neuronas talámicas hacen sinapsis en la corteza, pero a diferencia de las proyecciones talámicas específicas descritas en el Capítulo 16, no se hallan comprometidas en la transmisión de la información acerca de modalidades sensoriales específicas; realizan, por el contrario, las funciones del SRA y mantienen el EEG y las características conductistas del estado de vigilia.

Las neuronas individuales de la formación reticular pueden ser activadas por cualquier modalidad aferente –un destello de luz, el sonido de una campana, un tacto producido en la piel para "activar" el cerebro. Los seres humanos son capaces de percibir un estímulo tan sólo cuando el sistema nervioso está orientado y en condiciones de receptividad respecto de él, y son las neuronas del sistema reticular de activación las que activan el cerebro y facilitan la recepción de la información por parte de las estructuras nerviosas adecuadas. Sin embargo,la sensibilidad de este sistema es selectiva. Una madre puede despertarse instantáneamente con el más leve quejido del niño, y es posible sin embargo que no se despierte con el paso de un avión de propulsión a chorro.

Uno de los fenómenos que conducen a la selectividad se conoce con el nombre de *acostumbramiento*. La presentación de un estímulo nuevo a un animal despierto conduce generalmente a una respuesta de orientación, en la cual el animal deja de hacer lo que fuere, mira a su alrededor, o escucha con atención, y el EEG se desplaza del ritmo alfa de reposo tranquilo al característico de activación. Por otra parte, la repetición monótona de un estímulo de fuerza constante conduce a una disminución progresiva en la respuesta (acostumbramiento). Por ejemplo, cuando se toca por primera vez una campana, puede provocarse en el animal una respuesta de susto; pero después de repetirse varias veces el sonido, el animal responde cada vez menos, y puede eventualmente pasar por alto el estímulo. Un estímulo extraño de otra modalidad, o el mismo, pero aplicado con una intensidad diferente, restablece la respuesta original (*desacostumbramiento*). El acostumbramiento no obedece a fatiga o adaptación de los receptores; en él media, al menos en parte, la formación reticular.

Aunque se desconoce el mecanismo de acción de los anestésicos que inciden en forma central, se ha postulado que algunos actúan interfiriendo la transmisión de la actividad nerviosa de la formación reticular más bien que bloqueando la transmisión directa de la información aferente a la corteza. Asimismo, algunas drogas estimulantes (por ejemplo, las anfetaminas) operan ampliando la transmisión de los impulsos nerviosos a través del sistema reticular.

Ciertas partes del cerebro, diferentes del sistema reticular, son asimismo importantes para el estado de vigilia y alerta. Por ejemplo, la corteza es necesaria para la vigilia sostenida, y el mantenimiento del estado de alerta parece implicar una interacción entre la corteza y la formación reticular. La estimulación eléctrica de algunas regiones de la corteza activa la formación reticular y despierta o alerta un animal, con la misma seguridad de la estimulación aferente. Ciertas áreas hipotalámicas se encuentran finalmente implicadas en el EEG y aspectos conductistas del estado de vigilia.

Los centros del sueño El control del sueño es ejercido por dos sistemas neurónicos que se oponen a la actividad tónica del SRA. Los dos conglomerados neurónicos, ubicado el uno en el núcleo central del tallo cerebral, y el otro en el puente, son asimismo parte de la formación reticular (Figura 18-3). Las neuronas del núcleo del tallo cerebral liberan en forma tónica el transmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT, conocida también como *serotonina*); al llegar los niveles de la serotonina a una altura suficiente, se inhiben las neuronas del SRA. Esto origina la pérdida de la conducta consciente de vigilia y de sus manifestaciones electroencefalográficas, como también el remplazo de éstas por la conducta y características electroencefalográficas del sueño de onda lenta.

Estas neuronas del núcleo del tallo cerebral prestan asimismo su ayuda al centro del sueño, situado en el puente, cuya actividad induce el sueño paradójico. Las vías que ascienden de este centro mencionado establecen el patrón electroencefalográfico rápido de bajo voltaje, y activan los músculos de los ojos; las vías descendentes inhiben la actividad neurónica motora que da origen a la pérdida de tono muscular.

Es de gran importancia el hecho de que, mientras las neuronas del centro del sueño, ubicado en el puente, establecen las manifestaciones electroencefalográficas y conductistas del sueño paradójico, influyen también en el núcleo central del tallo cerebral en una forma de retroalimentación real. Hemos dicho que la liberación de serotonina por parte de las neuronas del núcleo central causa el sueño de onda lenta y presta su ayuda al centro del sueño paradójico. Se considera que las neuronas del centro del sueño paradójico retroalimentan y estimulan la *captación* de serotonina por parte de las terminaciones de las neuronas del núcleo del tallo cerebral. Esta disminución de concentración de la serotonina libre (esto es, extracelular) rebaja la inhibición ejercida sobre el SRA y permite un retorno del estado de vigilia, la cual continúa hasta que se desencadena nuevamente el sueño mediante la liberación de serotonina, en medida suficiente para inhibir el SRA. Así pues, el ciclo de los estados de sueño y vigilia de la

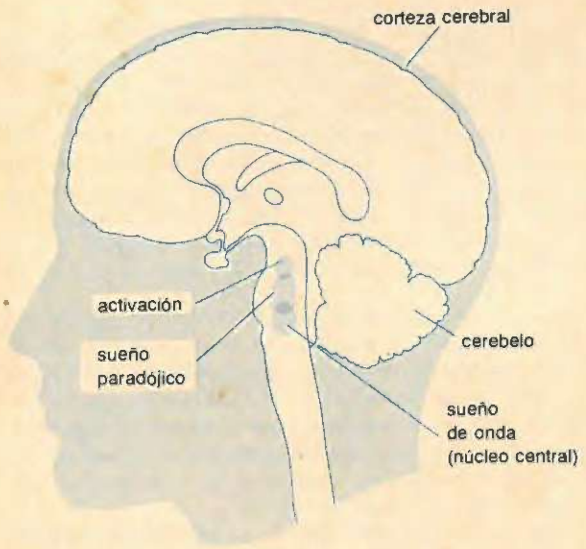


FIGURA 18-3
Estructuras del tallo cerebral implicadas en la activación, sueño paradójico y sueño de onda lenta. (*Adaptado de Jouvet.*)

conciencia obedece, al menos en parte, a la acumulación y disipación lentas de los transmisores químicos.

Como se explicó, el sueño es básicamente el resultado de la inhibición cíclica del SRA por parte de las neuronas del núcleo del tallo cerebral. Sin embargo, debe hacerse hincapié nuevamente en que esta inhibición puede ser contrarrestada por el estímulo procedente de las vías aferentes u otros centros cerebrales, de tal manera que la actividad del SRA se mantiene suficientemente alta para tener despierta a una persona o interrumpirle el sueño.

La persona a quien se priva de sueño, duerme más tiempo en el ciclo siguiente a fin de "lograr la recuperación". El período de ésta no es, sin embargo, directamente proporcional al de la privación; por ejemplo, un sueño placentero de 14 a 16 horas bastó para que un sujeto se rehiciera suficientemente de la privación de sueño, por lo menos en su elemento de onda lenta de 300 horas (el sueño paradójico necesitó un tiempo más largo para su recuperación).

Entre los dos elementos básicos del ciclo de sueño y vigilia, los mecanismos de ésta parecen ser de activación más fácil que los de aquel. A todos los papás les es familiar el ejemplo de la facilidad con que se despierta a un niño, en comparación con la dificultad que cuesta hacerlo dormir cuando se halla en estado de alerta y atención.

Experiencia consciente

Todas las experiencias sujetivas se atribuyen popularmente a las elaboraciones de la mente. Esta palabra evoca la imagen de un "yo" no-nervioso, un espectro que se interpone entre los impulsos aferentes y eferentes, con la implicación de que la mente es algo más que los potenciales de acción y las sinapsis. La verdad en este punto es que los fisiólogos y psicólogos no tienen absolutamente idea de los mecanismos que originan la experiencia consciente. No existen siquiera hipótesis científicamente significativas que se ocupen del problema.

Las experiencias conscientes son difíciles de investigar porque sólo pueden conocerse mediante informe verbal. Tales estudios carecen de objetividad científica y deben limitarse al hombre. En un intento de soslayar estas dificultades, los científicos han estudiado las correlacionadas conductistas de los fenómenos mentales en otros animales. Por ejemplo, una rata, privada de agua, realiza ciertas acciones para obtenerla. Estas acciones son las correlacionadas conductistas de la sed. Pero debe hacerse hincapié en que no sabemos si la rata experimenta conscientemente la sed; esto no puede inferirse sino del hecho de ser el hombre, en las mismas condiciones, consciente de la sed.

Sin embargo, una pregunta básica que no puede investigarse en los animales de experimentación es la que se refiere a la posibilidad de que las experiencias conscientes influyan realmente en la conducta. Aunque, desde el punto de vista intuitivo, podría parecer absurdo formular esta pregunta, el hecho es que la respuesta resulta decisiva para el desarrollo del concepto acerca del hombre. Es posible que la experiencia consciente sea un epifenómeno.

Considérese la siguiente secuencia de eventos: al sonar el teléfono, un estudiante recuerda que él había prometido llamar a su madre; termina la página que ha estado leyendo y hace la llamada. ¿Qué lo hace obrar así? Según la noción de epifenómeno, el conocimiento consciente acompaña el paso de la información de las vías aferentes a las motoras, sin influir en tal evento. De acuerdo a tal concepto, la conducta se presenta pues de manera automática, en respuesta a un estímulo, y los depósitos de la memoria suministran el eslabón directo entre la actividad aferente y la eferente. Por el contrario, el procesamiento de la información aferente (el sonido de la campana), actuando a través de los depósitos de la memoria, podría originar en el estudiante el conocimiento consciente de su promesa, lo cual a su vez conduciría a la actividad pertinente de las vías motoras que descienden de la corteza. No hay, en la actualidad, manera alguna de escoger entre estos dos puntos de vista.

En contraste con esta pregunta actualmente inabordable, algunos aspectos de la experiencia consciente han llegado, al menos en parte, a la experimentación en el hombre. Se los puede abarcar, en general, con estas dos preguntas: ¿Cuál es la relación entre la experiencia consciente y la información que llega por las principales vías aferentes? ¿Existe en el sistema nervioso central un área anatómicamente distinta que se halle comprometida en la experiencia consciente, en oposición a aquellas áreas del cerebro implicadas en el procesamiento inconsciente de la información o en la ejecución de los movimientos automáticos?

La primera pregunta ha tenido cabida en estudios realizados en sujetos humanos conscientes, cuyo cerebro se ha abierto con fines neuroquirúrgicos. En tales casos, se hacen descender electrodos diminutos a diferentes áreas del tálamo para registrar la actividad de las células individuales. En ciertas células talámicas, determinado estímulo somático tal como el movimiento de una articulación, produce regularmente determinada respuesta que contiene, en forma codificada, la localización e intensidad precisas del estímulo. La respuesta eléctrica registrada permanece inalterable tanto en el caso de advertir el paciente la ocurrencia de cada estímulo, como en la eventualidad de distraerse su atención hasta el punto de pasar por alto la estimulación; es decir, la actividad eléctrica es la misma, sea que la información acerca del estímulo se incorpore, o no, a su experiencia consciente. Las células talámicas que responden de esta manera se encuentran en núcleos acerca de los cuales se sabe que forman parte de la vía aferente específica. Así pues, la información que pasa por las vías ascendentes específicas no llega necesariamente a formar parte de la experiencia consciente.

En las partes no-sensoriales del tálamo hay otras neuronas cuyas propiedades y patrones de actividad difieren completamente y se relacionan en forma más estrecha con la experiencia consciente. Cada una de estas células, denominadas *detectores de novedades*, responde al estímulo pro-

cedente de numerosas partes del cuerpo, pero, al disminuir la atención de la persona, rápidamente *deja* de responder a estímulos repetidos de la misma clase. El patrón de actividad se relaciona más íntimamente con el grado en que la persona es consciente de un estímulo dado, que con la información precisa acerca de determinada modalidad sensorial.

Otra evidencia sugiere asimismo que la experiencia consciente es determinada por las estructuras centrales, como también por los estímulos periféricos. No son raros los ejemplos clínicos de experiencias sensoriales conscientes, en ausencia de estímulo nervioso. Por ejemplo, después de haber sido amputado un miembro, el sujeto siente a veces como si dicho miembro estuviera todavía allí. El miembro inexistente, denominado miembro fantasma, puede ser el "sitio" de un dolor agudo.

Es interesante, en este contexto, estudiar las experiencias conscientes de personas que atraviesan períodos de privación sensorial. Ciertos estudiantes voluntarios se sometieron a un aislamiento de 24 horas al día, en medida tan completa como fue posible hasta el punto de restringirse en gran manera aún los movimientos mismos. Se lograron eliminar casi por completo los estímulos externos, y se mantuvo relativamente constante la estimulación de la superficie del cuerpo. Al principio, los estudiantes dormían en exceso, pero pronto comenzaron a perturbarse con ciertas alucinaciones vívidas cuyo grado de distorsión e intensidad llegó eventualmente a tal punto que los estudiantes rehusaron continuar el experimento. Las bases nerviosas de estas alucinaciones no se han logrado entender sino en muy corta medida; se ha sugerido, sin embargo, la posibilidad de que las estructuras centrales generen patrones de actividad correspondientes a los que al faltar el estímulo sensorial variado, provocan normalmente los estímulos periféricos, y de que la experiencia consciente no dependa tan sólo de los sentidos.

Parece haber una cantidad óptima de estimulación aferente necesaria para el mantenimiento de la conciencia normal y despierta. Los niveles de estimulación superiores o inferiores a dicha cantidad óptima pueden conducir a estados de trance, hipnosis, alucinaciones, "elevaciones", u otros estados de alteración de la conciencia. De hecho, la alteración del estímulo sensorial se utiliza a menudo para inducir intencionalmente tales experiencias.

La segunda pregunta relacionada con la posibilidad de que exista un área cerebral específica en que resida la experiencia consciente, puede responderse con base en personas conscientes que afrontan intervenciones neuroquirúrgicas, o cuyo cerebro ha sufrido en alguna de sus partes una lesión causada por accidente o por enfermedad; la respuesta, sin embargo, dista mucho de ser clara. Hemos mencionado la posibilidad de que la experiencia consciente sea apenas otro aspecto de la actividad nerviosa de aquellos centros cerebrales que reciben y procesan la información aferente. O bien es posible, por otra parte, que la experiencia consciente dependa de la transmisión de la información aferente procesada que va a partes especiales del cerebro, cuya función sea la de llegar hasta allí y liberar los contenidos de la experiencia consciente. Los únicos indicios disponibles respecto de la forma y sitio donde esto pueda realizarse se han logrado por inferencia. Por ejemplo, con la evolución se hace mayor (así lo suponemos) la complejidad de la experiencia consciente. Dado que el cerebro del hombre se distingue del de otros mamíferos por el volumen mucho mayor de la corteza cerebral, el mismo constituye un sitio en que lógicamente se busca la sede de la experiencia consciente. Se ha estimulado la corteza al hallarse los pacientes, en la mesa de operaciones, en estado de plena alerta, y estar el cerebro expuesto. Estimulada cierta área de la corteza de asociación del lóbulo temporal, es posible que el sujeto informe acerca de uno de dos tipos de cambio, en su experiencia consciente. O bien, es consciente de un cambio repentino en su interpretación de la situación actual; esto es, lo que está viendo u oyendo, se le hace repentinamente familiar, extraño, o aterrador, o se le acerca, o desaparece, o bien tiene un recuerdo vivencial repentino, o conciencia de una experiencia anterior. Aunque es todavía consciente del sitio en que se halla, lo asalta una experiencia anterior que él repite en el mismo orden y con los mismos detalles de la experiencia original. Puede haber sido una ocasión especial en que estuvo oyendo música. Si se le pide que lo haga, puede susurrar la melodía. Si en el pasado consideró que la música era hermosa, así lo juzga ahora nuevamente. Durante tal estimulación eléctrica, las experiencias visuales o auditivas no se recuerdan sino en el caso de haber estado atento a ellas el paciente, cuando ocurrieron por primera vez. Otras experiencias que forman asimismo parte de la experiencia consciente no han sido producidas jamás por tal estimulación. Nadie ha informado nunca acerca de períodos en que se encontrara luchando por tomar una decisión, resolver un problema, u organizar una serie de figuras. Es asimismo interesante el hecho de no haberse encontrado hasta hoy área cerebral ninguna, distinta de la corteza temporal de asociación, cuyos recuerdos completos puedan activarse. No puede suponerse, sin embargo, que la corteza de asociación sea el sitio de la corriente de la conciencia, porque la estimulación de estas neuronas corticales causa la propagación de los potenciales de acción a muchas otras partes del cerebro.

Lo mejor es partir de otro concepto diferente al respecto, porque según un famoso neurocirujano, "la conciencia no es algo que haya de localizarse en el espacio". Es una función de la acción integrada del cerebro. Las sensaciones y percepciones forman parte de la experiencia consciente, y sin embargo no hay, a lo largo de las vías ascendentes, un punto ni en el sistema nervioso central, un nivel determinado por debajo del cual la actividad no pueda ser una sensación consciente, y por encima del mismo sea una experiencia sensorial reconocible y definible. Toda sinapsis, a lo largo de las vías ascendentes, agrega un elemento de significación y contribuye a la experiencia sensorial.

Por otra parte, la conciencia y, presumimos también, las experiencias conscientes concomitantes, se pierden en forma inevitable cuando alguna lesión interrumpe el funcionamiento de las regiones más profundas del cerebro anterior o las fibras nerviosas que pasan de la formación reticular a la corteza de asociación. Aunque el tema dista mucho de una solución, la evidencia indica que los sistemas neurónicos de la formación reticular del tallo cerebral y de las regiones profundas del cerebro anterior se hallan comprometidos en los mecanismos cerebrales necesarios para la conciencia perceptual. Algunos han opinado que este sistema de fibras tiene amplias interacciones con las diversas áreas de la corteza y en alguna forma determina, entre estas áreas funcionales, la que ha de lograr el dominio temporal en la corriente progresiva de la experiencia consciente.

El concepto que queremos dejar como respuesta a la pregunta relacionada con el sitio donde reside la experiencia consciente, se ilustra quizá en la mejor de las formas mediante la analogía siguiente. Al intentar determinar la parte de un vehículo que controla su desplazamiento por una autopista, no puede decirse que sean específicamente las ruedas, el eje, el motor, o la gasolina. La marcha adecuada de un automóvil se logra sólo mediante la acción coordinada de numerosos elementos. De manera similar, la experiencia consciente es el resultado de la interacción coordinada de *muchas* áreas del sistema nervioso. Un sólo sistema neurónico sería incapaz de crear una experiencia consciente, sin la interacción efectiva de muchos otros.

Motivación y emoción

Motivación

La motivación es actualmente indefinible en términos neurofisiológicos, pero, en términos conductistas, puede decirse que son los procesos responsables de la calidad de la conducta dirigida a un fin. Gran parte de esta conducta se relaciona claramente con la homeostasis, esto es, con el mantenimiento de un ambiente interno estable, y un ejemplo de ello lo constituye el acto de ponerse un saco de lana cuando se siente frío. En tal conducta homeostática dirigida a un fin, se satisfacen necesidades corporales específicas; el término "necesidades" tiene una correlacionada fisicoquímica. Así pues, en nuestro ejemplo, la correlacionada de la necesidad es una caída en la temperatura del cuerpo, y la correlacionada de la satisfacción de la necesidad es el retorno de la temperatura corporal al nivel normal. Se explicó ya anteriormente la integración neurofisiológica de gran parte de la conducta homeostática dirigida a un fin (sed y acción de beber, Capítulo 11; ingestión de alimentos y regulación de la temperatura, Capítulo 13; reproducción, Capítulo 14).

Sin embargo, muchas clases de conducta motivada, por ejemplo, la selección de determinado saco de lana con base en el estilo, tienen, si acaso, poca relación evidente con la homeostasis. Es claro que gran parte de la conducta del hombre se encuadra en esta última categoría. Sin embargo, la generalización de que la conducta motivada es inducida por las necesidades, y es sostenida hasta que éstas se satisfacen, es útil a pesar de la imposibilidad de entender la mayoría de las necesidades en términos fisicoquímicos.

Un concepto inseparable de la motivación es el de la *recompensa* y el *castigo*; aquella comprende las cosas por las cuales trabaja el organismo, o las que refuerzan la conducta que conduce a ellas, mientras el segundo comprende todo lo contrario. Se relacionan con la motivación en cuanto se puede decir que las recompensas satisfacen necesidades. Muchos psicólogos creen que las recompensas y los castigos constituyen los incentivos para el aprendizaje. Por formarse virtualmente toda conducta mediante el aprendizaje, la recompensa y el castigo llegan a ser factores decisivos en la dirección de la conducta. Aunque algunas recompensas y castigos tienen correlacionadas conscientes, en buen número de ellos no sucede así. Según esto, gran parte de la conducta del hombre se halla bajo la influencia de factores (recompensas y castigos) de los cuales él no es consciente.

Hasta aquí, hemos explicado la motivación sin tener en cuenta sus correlacionadas nerviosas. Lo mismo que en el caso de la experiencia consciente, no sabemos absolutamente nada acerca de los mecanismos que sustentan los elementos sujetivos de este fenómeno, ni se conoce tampoco la forma en que las recompensas y castigos influyen en el aprendizaje y la conducta. Todo lo que se sabe en la actualidad se limita al reconocimiento de algunas de las áreas cerebrales (y sus vías de interconexión) importantes en la conducta motivada.

No debe sorprender que el área cerebral más importante para la integración de la conducta motivada, en relación con la homeostasis, sea el hipotálamo, dado que contiene los centros de integración para la sed, ingestión de alimentos, regulación de la temperatura, y muchas otras funciones. Gran parte de la información relacionada con los efectos de refuerzo que las recompensas y castigos ejercen sobre la función hipotalámica se ha obtenido mediante experimentos de *autoestimulación*, en los cuales el animal de experimentación no-estimulado regula la tasa de aplicación de los estímulos eléctricos que le llegan, por medio de electrodos previamente implantados en áreas cerebrales discretas. El animal se coloca en una caja provista de una palanca que él puede presionar (Figura 18-4). Si con la presión de la barra, no se le aplica el estímulo al cerebro del animal, éste de ordinario la presiona sólo ocasionalmente, quizá por necedad o curiosidad. Si no obstante, como resultado de la presión de la barra se le aplica un estímulo al cerebro del animal, puede originarse una conducta diferente, según la localización de los electrodos. Si el animal aumenta su tasa de presión de la barra por encima de la línea de control, el estímulo eléctrico es, por definición, de recompensa; si lo disminuye, el estímulo es de castigo. Así pues, la tasa de presión de la barra es una medida de la efectividad de la recompensa (o del castigo). La presión de la barra que origina autoestimulación de los sistemas sensoriales y motores produce tasas de respuesta que no difieren significativamente de la tasa de control. La estimulación cerebral mediante electrodos implantados en ciertas áreas del hipotálamo sirve de recompensa positiva. Los animales provistos de electrodos en tales áreas presionan la barra para estimular sus cerebros, de 500 a 5.000 veces por hora. En efecto, la estimulación eléctrica de algunas áreas del hipotálamo es de mayor retribución que las recompensas externas; por ejemplo, las ratas hambrientas pasan por alto el alimento disponible con tal de estimular eléctricamente su cerebro.

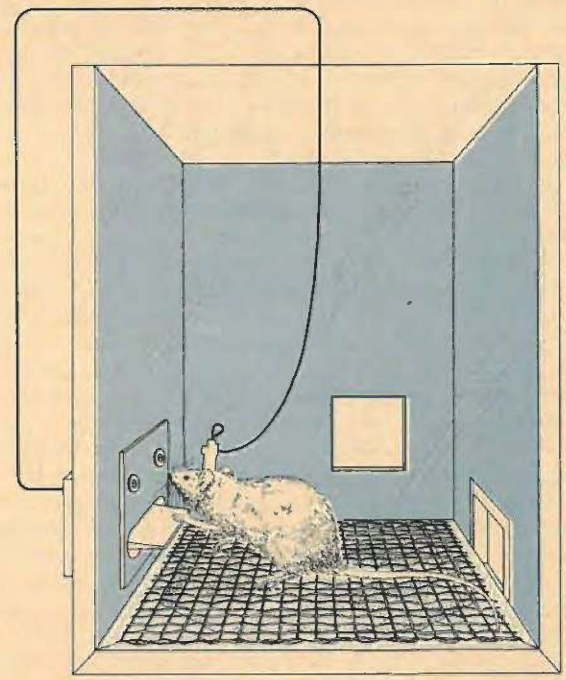


FIGURA 18-4
Aparato para experimentos de autoestimulación. (*Adaptado de Olds.*)

Este efecto de recompensa de la autoestimulación no se encuentra en todas las áreas del hipotálamo; se asocia en forma más estrecha con aquellas áreas que normalmente median en la conducta altamente motivada, como lo es la de comer, beber, y relacionarse sexualmente. Guarda consistencia con esto el hecho de que la tasa de autoestimulación del animal crece en ciertas áreas cuando se lo priva de alimento; en otras, disminuye con la castración, y se restablece mediante la administración de hormonas sexuales. Parece así, que las neuronas que controlan la conducta homeostática dirigida a un fin se hallan asimismo íntimamente comprometidas en los efectos de refuerzo de la recompensa y el castigo.

Aunque generalmente se ha supuesto que tales conductas relacionadas con el alimento y la bebida se asocian con las

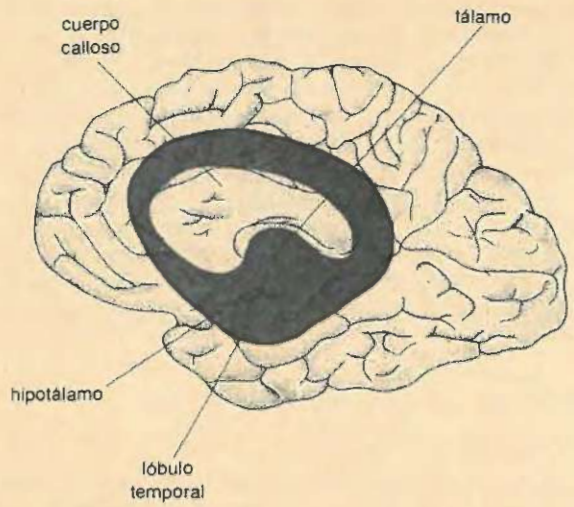


FIGURA 18-5
Las estructuras del sistema límbico se encuentran en el área sombreada de este corte realizado a través de la línea media del cerebro. (*Gráfico del cerebro, de Curtis, Jacobson y Marcus. "An introduction to the Neurosciences" p. 431. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1972.*)

sensaciones subyacentes del hambre y de la sed, resulta enigmático que un animal se autoestimule a fin de experimentar "sed" o "hambre". Una explicación de la paradoja consiste en que los efectos de refuerzo de la autoestimulación no son, en sí mismas, las sensaciones del hambre o de la sed; es más bien esa estimulación (o sea, activación) de las vías nerviosas que sustentan estas conductas, la que en sí misma produce refuerzo y puede, por lo tanto, suministrar la motivación que lleva a comprometerse en la conducta de autoestimulación.

Emoción

Con la motivación se relacionan los fenómenos complejos de la *emoción*. Los científicos luchan actualmente por entender la operación de la cadena de eventos que conducen de la percepción de un estímulo de tono emocional, esto es, de la sensación subjetiva de miedo, amor, rabia, gozo, ansiedad, esperanza, etc., al despliegue complejo de la conducta emocional, y empiezan ya a encontrar algunas respuestas.

La mayoría de los experimentos señalan la implicación del *sistema límbico*, el cual es un grupo interconectado de estructuras cerebrales que se encuentran dentro del cerebro anterior, incluyendo partes de la corteza del lóbulo frontal, lóbulo temporal, tálamo, e hipotálamo, como también las vías neurónicas de circuito que conectan entre sí todas las partes (Figura 18-5). Además de estar conectadas entre sí, las diversas partes del sistema límbico tienen conexiones con muchas otras partes del sistema nervioso central. Es probable, por ejemplo, que la información procedente de todas las diferentes modalidades aferentes pueda influir en la actividad interna del sistema límbico, mientras la actividad de éste puede originar una amplia variedad de respuestas autónomas y movimientos del cuerpo. Esto no debe sorprender, dado que muchas sensaciones emocionales van acompañadas de respuestas autónomamente intervenidas tales como la sudoración, el sonrojo, y los cambios de frecuencia cardíaca, y de respuestas somáticas tales como la risa y el sollozo.

Se ha estudiado el sistema límbico en animales de experimentación utilizando al respecto la estimulación eléctrica de áreas específicas del mismo. Los resultados fisiológicos de tales procedimientos varían notablemente pero justifican el concepto de que en las diversas conductas emocionales median diferentes sistemas nerviosos. En estos experimentos no hubo, por supuesto, manera alguna de evaluar las sensaciones emocionales subjetivas de los animales; por el contrario, se observó en ellos conductas que generalmente se asocian con las emociones en el hombre. Al estimular áreas diferentes del sistema límbico en animales despiertos (el estímulo es una corriente eléctrica reducida que se aplica mediante electrodos previamente implantados en el animal anestesiado), se originaron tres tipos de conducta.

Después de la estimulación de un área, el animal busca activamente una situación como si esperara una recompensa. La estimulación de una segunda área hace que el animal suspenda la conducta que está ejecutando, como si supiera que ésta conduciría al castigo.

La estimulación de una tercera área del sistema límbico hace que el animal arquee el espinazo, esponje la cola, sisee, gruña, enseñe las garras y los dientes, agache las orejas, y dé golpes. Simultáneamente se aumentan su frecuencia cardíaca, presión sanguínea, respiración, salivación, y concentraciones plasmáticas de epinefrina y ácidos grasos. Claramente tipifica esta conducta la de un animal enojado o amenazado. Mediante la simple estimulación eléctrica de diferentes áreas del sistema límbico, puede cambiarse de hecho la conducta de un animal, del estado de tranquilidad al de salvajismo, o de éste al de docilidad.

Se han estimulado asimismo las áreas límbicas en seres humanos sometidos a intervenciones neuroquirúrgicas. Estos pacientes, en estado de relajación y comodidad durante la experimentación, informan acerca de sensaciones vagas de temor o ansiedad durante los períodos de estimulación de ciertas áreas, a pesar de ignorar en qué momento se conecta la corriente. La estimulación de otras áreas induce sensaciones agradables que los sujetos encuentran difíciles de definir con precisión.

La lesión quirúrgica de ciertas partes del sistema límbico es otro instrumento comúnmente utilizado en los animales de experimentación; conduce a una gran variedad de cambios de conducta, especialmente de la que se asocia con la emoción. La destrucción de un núcleo del extremo del lóbulo temporal produce docilidad en un animal que de otra manera se mostraría salvaje, mientras la lesión quirúrgica de un área profunda del cerebro produce ira depravada en un animal manso; y la ira causada por esta lesión puede contrarrestarse mediante una lesión hecha en el extremo del lóbulo temporal. Una respuesta de furia puede ser causada asimismo por la destrucción de parte del hipotálamo. Los animales lesionados manifiestan a veces una conducta sexual grotesca en la cual intentan aparearse con animales de otras especies; las hembras asumen con frecuencia posiciones masculinas e intentan subírseles a otros animales.

Los experimentos de autoestimulación han demostrado la presencia de respuestas de recompensa y castigo en diversas partes del sistema límbico. Cuando los electrodos se encuentran en ciertas áreas de la línea media, el animal presiona una vez la barra y no regresa más, lo cual indica que la estimulación de tales áreas cerebrales tiene un efecto de castigo. Se trata de las mismas áreas que, al ser activadas, originan una actividad conductista que significa evitación, furia, o escape. Y a la inversa, la autoestimulación de otras áreas límbicas tiene un efecto marcado de recompensa.

La estimulación de ciertas áreas hipotalámicas (lo mismo que la estimulación de otras estructuras límbicas ya descritas) provoca una conducta que *parece* tener un poderoso elemento emocional sujetivo; sin embargo, si se aisla el hipotálamo de otras partes del sistema límbico, queda faltando el elemento emocional. Por ejemplo, la estimulación del cerebro

de un gato puede hacer que la conducta furiosa y agresiva se complete con el ataque dirigido a cualquier objeto disponible, pero tan pronto como termina la estimulación, el animal regresa inmediatamente a su habitual conducta amistosa. Parece como si a las acciones les faltara la emotividad y el propósito, y representaran tan sólo el elemento motor de la conducta. Utilizamos el termino "propósito" pero podríamos haber dicho que, a excepción del estímulo experimentalmente inducido, a la conducta le faltaba "motivación".

¿Cuál es la relación entre el hipotálamo y el resto del sistema límbico? Los tres elementos del sistema límbico ya descritos, convergen en el hipotálamo medial, el cual actúa como centro de integración. Por ejemplo, en los gatos el hipotálamo medial ejerce una inhibición tónica sobre las vías nerviosas que conducen a la conducta de lucha o fuga. Sin embargo, al recibir los estímulos ambientales apropiados, los núcleos del lóbulo temporal inhiben el hipotálamo medial, disminuyendo así su influencia inhibitoria en el sistema de lucha o fuga y permitiendo que se incremente la actividad de ese sistema. La conducta emocional originada es pues el resultado del equilibrio del estímulo que les llega a los centros de integración del hipotálamo medial. Obsérvese que aunque las estructuras comprometidas en el control de la conducta emocional se encuentran localizadas predominantemente en el sistema límbico, y (como se explicó en capítulos anteriores) los principales centros de control para la conducta consumatoria, en relación con la homeostasis, se hallan en el hipotálamo, no obstante, aquellas y éstos se encuentran e interactúan a nivel del hipotálamo medial.

Por último, los aspectos subjetivos, o sentimientos, que constituyen parte de una experiencia emocional comprometen posiblemente también la corteza, en especial la de los lóbulos frontales, la cual se halla involucrada a juzgar por el hecho de que los cambios que se producen en los estados emocionales ocurren frecuentemente después de presentarse allí una lesión. Estas alteraciones producidas en el ánimo o en el carácter se describen como miedo, agresividad, depresión, rabia, euforia, irritabilidad, o apatía. Hay indicaciones de que las regiones frontales pueden ejercer influencias inhibitorias en el hipotálamo y otras áreas del sistema límbico. Es posible que haya asimismo regiones frontales facilitatorias. Las conexiones anatómicas entre la corteza frontal y el hipotálamo existen allí para sustentar la interrelación sugerida de estas dos áreas en las conductas motivadas y emocionales. Las influencias excitatoria e inhibitoria del sistema límbico, y posiblemente de las áreas no-límbicas de la corteza, son de gran importancia en la determinación y tipificación del nivel de excitabilidad de las neuronas hipotalámicas y del tallo cerebral. Es muy poco todavía lo que se logra entender acerca de la forma en que se inicia el sistema límbico, y de la manera como influye en otras áreas cerebrales.

Mediadores químicos para la emoción y la motivación

La norepinefrina y otras aminas desempeñan papeles importantes en la mediación de algunos estados emocionales y conductistas. Por ejemplo, se cree que la norepinefrina es un transmisor nervioso en las vías que están al servicio de la ira, porque las drogas que amplían el efecto de la norepinefrina aumentan asimismo la ira, y las que la bloquean disminuyen tal conducta. La norepinefrina parece operar asimismo en el sistema de enfoque activo. Así pues, un animal al cual se le administra una droga que disminuye los depósitos cerebrales de norepinefrina presenta cierta disminución en la evitación activa de un choque de castigo y en las tasas de autoestimulación, mientras las drogas que amplían la liberación de norepinefrina tienen el efecto opuesto.

Las aminas biogénicas, especialmente la norepinefrina y la dopamina, se asocian también con el estado de ánimo subjetivo. La disminución de norepinefrina se asocia con la depresión, y el aumento de norepinefrina con la exaltación del ánimo; más aún, se cree que las drogas antidepresivas operan incrementando la concentración cerebral de aminas.

Las aminas biogénicas están asimismo comprometidas en las redes que están al servicio del aprendizaje. Esta asociación no es algo inesperado, puesto que acabamos de establecer que se encuentran involucradas en los sistemas nerviosos que sustentan la recompensa y el castigo, y muchos psicólogos creen que las recompensas y los castigos constituyen los incentivos del aprendizaje.

Desarrollo nervioso y aprendizaje

Evolución del sistema nervioso

Durante una de sus primeras etapas de evolución, el sistema nervioso era probablemente un sistema simple de tres neuronas, dotado de un número limitado de interneuronas situadas entre las células nerviosas aferentes y las eferentes. El elemento interneurónico de expandió rápidamente hasta que llegó a ser, con gran ventaja, la parte más extensa. Las interneuronas formaron redes de complejidad creciente, inicialmente comprometidas de manera principal en la estabilidad del ambiente interno y posición del cuerpo en el espacio. Las células de especialización funcional creciente llegaron a localizarse hacia uno de los extremos del sistema nervioso primitivo, y empezó entonces a evolucionar el cerebro.

El tallo cerebral, que es la parte más antigua del cerebro en este sentido de la evolución, conserva hoy muchas de sus características anatómicas y funcionales, típicas de aquellos cerebros más primitivos. Con la evolución continuada, se agregaron encima (o en la parte frontal) de las estructuras más antiguas otras más nuevas y de complejidad creciente. Se desarrollaron en forma de tejidos apareados y simétricos, cuales son los hemisferios cerebrales, y alcanzaron su máximo grado de refinamiento con la formación de la corteza cerebral.

Las estructuras más nuevas sirvieron, en parte, para elaborar, refinar, modificar, y controlar las funciones ya existentes. Por ejemplo, es posible percibir los estímulos somáticos del dolor, tacto, y presión con el mero tallo cerebral, pero no puede localizarse el estímulo sin una corteza cerebral en funcionamiento. Tal vez aún más importante es el hecho de que estas partes más nuevas y frontales del cerebro llegaron a quedar implicadas en la percepción de las metas, ordenación de éstas según prioridades, y tipificación de conductas destinadas a la consecución de tales metas.

Desarrollo del sistema nervioso individual

Aunque todas las células cerebrales se hallan presentes al momento de nacer la criatura, su tasa de crecimiento en cuanto a tamaño, número de dendritas, grado de mielinización, etc., varía considerablemente. Obsérvense los cambios que se producen en las células de la corteza visual, apenas en los tres primeros meses de vida (Figura 18-6), y el cambio gradual que se produce en la actividad eléctrica (Figura 18-7). Estos patrones de desarrollo se reflejan en los cambios conductistas. Se cree que la corteza carece relativamente de funciones al momento de nacer, noción que se refuerza con el hecho de que los niños que nacen sin corteza tienen una conducta y reflejos casi iguales a los de un niño normal. Al desarrollarse, la corteza parece ejercer gradualmente un control inhibitorio sobre las estructuras inferiores (y filogenéticamente más antiguas). Por ejemplo, muchos de los patrones

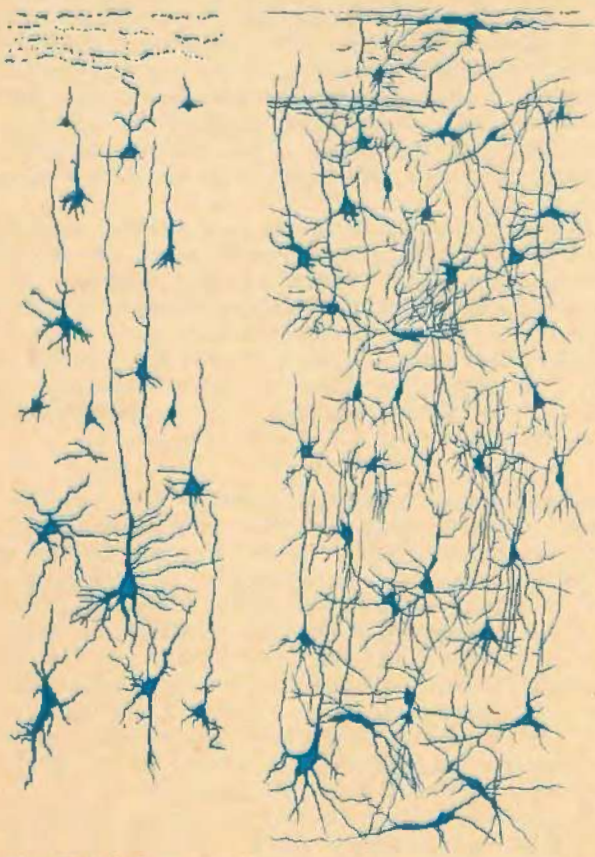


FIGURA 18-6
Corteza visual de un neonato (*izquierda*) y de un niño de tres meses (*derecha*). (*Reimpreso de J.L. Conel, "The Postnatal Development of the Human Cerebral Cortex, vol. 1, The Cortex of the Newborn, Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1939.*)

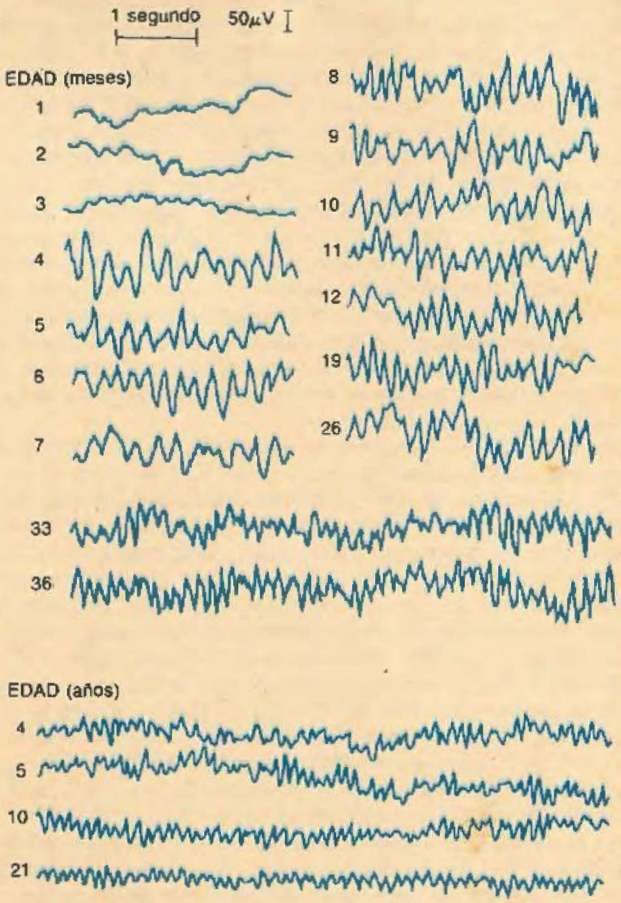


FIGURA 18-7
Electroencefalogramas del mismo sujeto, en que se observan la aparición del ritmo alfa a los cuatro meses, el alcance de las frecuencias de onda propias del adulto de 10 años, y el reducido cambio posterior. (*Reimpreso de D.B. Lindsley, Attention, Conciousness, Sleep, and Wakefulness, in "Handbook of Physiology: Neurophysiology", vol. 3, p. 1553-1593, American Physiology Society, Washington D.C., 1960.*)

iniciales de la conducta motora son, por naturaleza, principalmente extensores (movimientos que a través de toda la filogenia están al servicio de la sustentación y de las funciones agresivas). Aun en el adulto, los movimientos extensores cuentan con la ayuda de los mecanismos subcorticales y del tallo cerebral. La flexión, fenómeno ampliamente cortical, puede ocurrir tan sólo si se inhibe la extensión.

Con el desarrollo cortical, algunos de los reflejos cuyos centros de integración se hallan en las estructuras subcorticales caen bajo el control cortical, por lo menos hasta cierto punto. Ejemplos de estos son los reflejos de hocicar y chupar, presentes en la infancia. (El estímulo es un tacto producido en la mejilla del niño; en respuesta, la cabeza se vuelve hacia el estímulo, la boca se abre y toma el objeto estimulante, para empezar luego a succionar). El reflejo es esencial para la supervivencia del recién nacido, pero es luego suplantado por otras conductas de alimentación. Al desarrollarse los hemisferios cerebrales e incrementarse la autonomía, facilitándose así la alimentación con el auxilio de las manos, se inhiben los reflejos destinados a las acciones de hocicar y chupar. No desaparece el arco reflejo básico; simplemente se inhibe. Por ejemplo, mientras se examinaba a un paciente de lóbulos frontales cerebrales lesionados, un médico que se hallaba detrás de él y fuera de su alcance visual se le acercó y suavemente le tocó la mejilla. En respuesta, el paciente fue buscando el dedo del médico hasta tenerlo en su boca, y aún empezó a chupar. Al darse cuenta de lo que inconsciente y automáticamente había hecho, se sintió realmente apenado; pero esta conducta, liberada de su inhibición normal a causa de la lesión cerebral, ilustra perfectamente el punto anterior.

Durante el desarrollo del cerebro y de la médula espinal, el crecimiento nervioso y el contacto sináptico ocurren con precisión y selectividad notables. Experimentos recientes realizados por R.W. Sperry demostraron este hecho. Después de cortarles a ciertas ranas recién nacidas el nervio óptico que conecta el ojo con el cerebro, se les cambió a sus ojos la posición mediante un giro de 180 grados, de tal manera que la parte que estaba encima quedó debajo. Se formularon tres preguntas: (1) ¿Crecerían nuevamente los nervios para llegar a producir una imagen confusamente borrosa o una imagen visual ordenada? (2) En el caso de ser ordenada, ¿tendría la imagen la posición erecta? (3) En caso de resultar la imagen invertida de arriba abajo, ¿sería posible el aprendizaje adecuado de la visión correcta? Los resultados demostraron que, al crecer nuevamente, los nervios establecieron las nuevas conexiones sinápticas en su posición original, ordenada con exactitud, pero la imagen visual nueva resultó invertida de arriba abajo. Más aún, las ranas fueron incapaces de adaptarse a la imagen invertida; continuaron, por ejemplo, sacando la lengua hacia arriba para coger moscas que se encontraban debajo de su cabeza.

¿En qué forma lograron establecerse las conexiones correctas en el lugar original? La mejor respuesta actualmente disponible es la de la *teoría de la quimioafinidad*, según la cual, los circuitos nerviosos complicados crecen y se organizan según las atracciones selectivas que hay entre las neuronas, de acuerdo a la determinación de códigos químicos sometidos al control genético. De esta manera, durante las etapas iniciales de su desarrollo, las neuronas adquieren "identificaciones" químicas individuales mediante las cuales pueden reconocerse y distinguirse mutuamente. La especificidad química es suficientemente precisa para determinar no sólo la célula postsináptica determinada hasta la cual ha de subir el extremo del axón, sino también el área precisa de la célula postsináptica con la cual se hará el contacto. (Recuérdese que las sinapsis más cercanas al segmento inicial de la célula postsináptica tienen mayor influencia sobre su actividad).

Se requieren naturalmente ambientes de nutrición adecuados para sostener tal crecimiento. Es asimismo importante el nivel hormonal; por ejemplo, la disminución de concentraciones de hormona tiroidea durante el desarrollo causa cierto tipo de retardo mental conocido como *cretinismo*. Aunque en otro tiempo se creía que el feto en desarrollo "tomaba de la madre lo que necesitaba" en el campo de la nutrición, y que en casos de desnutrición posterior al nacimiento, el cerebro se ponía a salvo a expensas del resto del cuerpo, hay evidencia creciente de que la privación nutricional, tanto antes como después del nacimiento, produce efectos graves e irreversibles en la maduración química y estructural del cerebro. La privación intermitente afecta en mayor medida aquellas células que están en período de desarrollo, en comparación con las que han alcanzado ya la madurez.

A pesar de la evidencia que establece la selectividad del crecimiento e interconectividad de las células nerviosas, debe tenerse en cuenta, dada la posibilidad de alteración del desarrollo nervioso, la controversia de la natura y la nurtura en que se discute la proporción del desarrollo atribuible a patrones genéticamente determinados, y el porcentaje que ha de asignarse a la experiencia y aprendizaje subsiguientes.

Sin embargo, el período durante el cual esta alteración puede ocurrir se incorpora genéticamente a la tabla de tiempo de desarrollo de la neurona. La modificabilidad de algunas neuronas se limita a los denominados períodos críticos, al principio del desarrollo, pero en otras persiste por un tiempo mayor. Así pues, algunos patrones de organización neurónica son altamente especificados al principio del desarrollo, para luego hacerse inmodificables. Estos períodos de máximo crecimiento estructural y funcional dependen de la disponibilidad de condiciones ambientales internas y externas adecuadas para su pleno desarrollo. Como ejemplo de tal período crítico se descubrió que los sistemas visuales de los perros ovejeros privados de la vista durante las primeras 5 semanas de su vida se retardaban anatómica, bioquímica, y electrofisiológicamente; tal cosa no se presenta si la privación va de la semana quinta a la décima, o si ocurre en un período de 5 semanas, tratándose de perros adultos.

Otras neuronas permanecen libres y son modificables por las funciones y experiencia, hasta un período avanzado del desarrollo. Pero la modificabilidad, tanto en el caso de limitación como de prolongación de sus períodos, no puede ocurrir sino dentro de las restricciones impuestas por el código genético de las neuronas y por su historial de experiencias. Los genes especifican la capacidad mientras los estímulos ambientales determinan su expresión y contenido específicos.

Aprendizaje y memoria

Aprendizaje es el aumento de probabilidad de determinada respuesta a un estímulo, como consecuencia de la experiencia. Las recompensas o castigos son, como ya se dijo, elementos fundamentales del aprendizaje, como lo es el contacto con el ambiente y la manipulación del mismo. Recientemente se ha propuesto cierta variedad de hipótesis para explicar la forma en que el cerebro puede almacenar la información individualmente adquirida. Las correlacionadas nerviosas de la memoria que se postulan se denominan *huellas de la memoria*.

El proceso que implica la huella de la memoria ocurre en un período de minutos u horas, caso en el cual se habla de *memoria a corto plazo*. Después de este período de formación más o menos débil, la memoria se almacena como *memoria a largo plazo*. En la memoria a corto plazo está implicada la corteza cerebral, y en la de largo plazo el sistema límbico; no existe, sin embargo, un sitio exclusivo para los depósitos de la memoria, puesto que la extracción de diversas partes del cerebro no sustrae memorias específicas.

Memoria a corto plazo La memoria a corto plazo es un proceso de almacenamiento de capacidad limitada que sirve de depósito inicial de la información. Generalmente, al entrar nuevas informaciones, las anteriores se desplazan, lo cual indica que se organizan en una secuencia temporal. La información que ha llegado a la memoria a corto plazo puede ser olvidada, u organizada en un nuevo ciclo de la memoria a corto plazo mediante la repetición activa de la información, o transferida a una modalidad de depósito más duradero. El reciclaje mantiene la información al frente de la secuencia temporal de tal manera que no sea objeto de olvido, e incrementa la probabilidad de ser transferida al depósito a largo plazo.

Según cierta teoría, la huella de la memoria durante las fases iniciales del aprendizaje es un circuito nervioso de repercusión en que la actividad eléctrica pasa una y otra vez por asas neurónicas cerradas, tales como la del esquema de la Figura 18-8. Hay ciertamente evidencia de que existen tales vías neurónicas en el cerebro; una vez iniciada en tales asas, la actividad podría mantenerse para guardar por algún tiempo la "memoria" del estímulo. La evidencia de que condiciones tales como el coma, la anestesia profunda, el choque electroconvulsivo, y el insuficiente suministro de sangre al cerebro, interfieren no sólo la actividad eléctrica del cerebro, sino también la retención de la información recientementemente adquirida, sustenta la suposición de que tales circuitos de repercusión podrían ser responsables del depósito temporal de la información adquirida en la memoria a corto plazo. Los estados que se acaban de enumerar no interfieren la memoria a largo plazo. Cuando un hombre queda inconsciente por causa de un golpe recibido en la cabeza, es frecuente que no pueda recordar nada de lo que sucedió durante unos 30 minutos anteriores al golpe. Este fenómeno se denomina *amnesia retrógrada*. La pérdida de la conciencia no interfiere de manera alguna los recuerdos de experiencias aprendidas antes del período de amnesia.

Memoria a largo plazo Que en la memoria existen por lo menos dos grados, a saber, la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo, es algo que resulta de la conducta de pacientes aquejados de amnesias específicas. Tales pacientes pueden aprender bien y recordar la información inmediatamente después de su presentación pero olvidan el material mucho más rápidamente que las personas normales, en especial si ello implica claves verbales. Es como si experimentaran dificultad en pasar la información del depósito a corto plazo al de largo plazo.

Las investigaciones conductistas y la experiencia común indican que los recuerdos de los sucesos pasados y de los

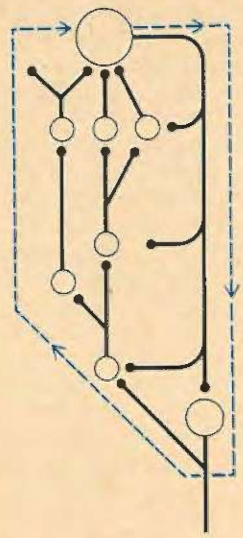


FIGURA 18-8
Circuito neurónico de repercusión. La flecha punteada indica las direcciones de conducción de los potenciales de acción.

patrones conductistas bien aprendidos pueden tener normalmente períodos de vida muy prolongados. Pueden ser alterados o suprimidos por otras experiencias, pero contra la opinión común, los recuerdos generalmente no se desvanecen ni decaen con el tiempo. La combinación de dicha estabilidad y durabilidad con el hecho de que la extracción de ciertas partes del cerebro no priva de recuerdos específicos, indica que la memoria se almacena en una forma química extendida, o que la huella de la memoria es una alteración producida en la estructura de algunos elementos del cerebro.

La recuperación que, mediante la memoria a corto plazo, se logra de la información, es mucho más rápida que la que se logra con la memoria a largo plazo, tal vez porque los depósitos de ésta tienen una extensión mucho mayor. Existen dos teorías principales para explicar la memoria a largo plazo.

Teorías moleculares Una de las teorías afirma que durante el aprendizaje sufren cierta mutación algunas moléculas grandes y estables que hay dentro de las neuronas, y que la información se almacena en la configuración específica de tales moléculas. Las moléculas más frecuentemente comprometidas son el RNA y la proteína. Ya estamos familiarizados con mecanismos similares de almacenamiento de información, como lo son la codificación de información genética por parte de las secuencias de nucleóticos del DNA cromosomático y la transferencia de esta información al RNA y a las proteínas (Capítulo 4). En cuanto al aprendizaje, la pregunta se plantea así: ¿existen procesos químicos que de alguna manera constituyan el depósito del material aprendido en una forma codificada? Así lo indican ciertos estudios que han investigado la transferencia de experiencias aprendidas, mediante extractos cerebrales de ratas. Se entrenó un grupo de ratas para que al oír un tictac se acercaran a una taza de alimentos, y un segundo grupo para que hicieran lo mismo al ver aparecer una luz. Se dio luego muerte a las ratas y se les extrajeron químicamente ciertas partes reducidas de su cerebro. Tales extractos cerebrales se les inyectaron luego a otras ratas de experimentación que se hallaban en la misma situación de aprendizaje de aproximación a la taza de alimentos. Las ratas a las cuales se les aplicó el extracto de los animales entrenados con el tictac tendían a responder a éste y no a la luz, y las que recibieron extracto de las ratas entrenadas con la luz tendían a responder a ésta y no al tictac. Más aún, no había diferencia alguna entre los animales inyectados y los de control si se extraía el tejido cerebral inmediatamente después del entrenamiento, supuestamente antes que la huella de la memoria se sentara en una forma químicamente posible de extraer. Los animales de experimentación habían de vivir aproximadamente 8 horas antes que el aprendizaje lograra una forma que pudiera transferirse mediante una inyección. Según los análisis químicos del extracto, el ingrediente activo era RNA o bien proteína. La conclusión que ha de sacarse de este tipo de experimentos suscita gran curiosidad, pero es asimismo objeto de muchas controversias.

Los experimentos realizados con drogas que bloquean la síntesis proteica e interfieren el depósito o retención de la conducta aprendida sustentan poderosamente la hipótesis de que el RNA o la síntesis proteica tienen que ver con el problema del aprendizaje y la memoria. En un tanque parcialmente dividido por una barrera se colocaron peces rojos (goldfish). Los ensayos de aprendizaje consistían en 20 segundos de luz, seguidos de 20 segundos de luz apareada con un choque. Los peces aprendieron a trasponer la barrera, alejándose de la luz para llegar hasta el extremo oscuro del tanque a fin de evitar el choque, y cuando se los examinó 4 días después de la situación de aprendizaje, recordaban la experiencia. Si inmediatamente después de la experiencia de aprendizaje se les inyectaba en el cerebro una droga que bloqueara la síntesis proteica, 4 días más tarde los peces no tenían memoria de la experiencia. Sin embargo, si la inyección se les aplicaba 1 hora después de la situación de aprendizaje, recordaban tal experiencia. En otros términos, la memoria a largo plazo, de la experiencia del aprendizaje, se formaba durante la primera hora. Según experimentos ulteriores, una vez inyectado el bloqueador de la síntesis proteica, los peces recuerdan lo que aprendieron muchos días antes, y pueden aprender tareas nuevas, pero no retienen las nuevas lecciones. El agente de bloqueo no interfiere la memoria a corto plazo puesto que los peces pueden ejecutar la tarea inmediatamente después de aprenderla, pero esta memoria a corto plazo decae gradualmente en los 2 días que siguen al entrenamiento. El agente de bloqueo no interfiere la memoria a largo plazo; interfiere el *depósito* o asentamiento de la memoria a largo plazo.

Teorías morfológicas De acuerdo a estas teorías, durante la formación de la huella de la memoria, ocurren cambios en la relación existente entre las células. Una de estas teorías indica que las modificaciones de las células gliares que rodean las neuronas suministran el asentamiento de la huella de la memoria. Según otra de tales teorías, se establecen nuevas relaciones sinápticas, o las sinapsis antiguas se hacen más efectivas cuando se transmite nueva información al cerebro. Estas modificaciones de las relaciones sinápticas podrían ocurrir al dilatarse o encogerse los procesos nerviosos a consecuencia del uso o desuso, al aumentarse o disminuir la concentración de vesículas sinápticas, o al producirse cambios en las membranas pre o postsinápticas, etc.

Las relaciones entre las células podrían cambiar asimismo con la interposición de procesos celulares nerviosos pequeños y recién formados entre los elementos de estímulo y la salida del sistema nervioso. Indudablemente el cerebro, en su proceso de maduración, sufre transformaciones estructurales radicales después del nacimiento: una gran excrecencia de procesos dentríficos de las células nerviosas lo cual representa un aumento en la conectividad potencial de las neuronas, formación de numerosas células gliares cuyos procesos se entrecruzan entre las neuronas, formación continuada de mielina alrededor de los axones neurónicos y aumento de

densidad de los vasos sanguíneos del cerebro, y multiplicación ulterior de las células nerviosas no-diferenciadas. Estos cambios morfológicos que se operan en la maduración del cerebro son, en gran parte, procesos de maduración determinados genéticamente. Sin embargo, ciertos estudios han indicado que la organización estructural del cerebro en maduración es sensible a las condiciones del ambiente físico y social del animal. En un experimento, se criaron ratas en ambientes de mucha abundancia o bien de mucha restricción; los animales del primer grupo se albergaron en jaulas amplias donde podían desplazarse libremente y jugar con diferentes objetos, o unas con otras; las del segundo grupo se criaron aisladas, en jaulas estrechas, privadas tanto de estimulación sensorial como de oportunidad de hacer mucho ejercicio. Al terminarse el experimento, se dio muerte a las ratas y se analizaron sus cerebros. Las ratas que tuvieron experiencias de abundancia desarrollaron más peso y mayor espesor en la corteza cerebral que las ratas criadas en aislamiento, y tuvieron asimismo una tasa mayor de proliferación celular. Aun variables conductistas tales como la manipulación del animal alteran notablemente el desarrollo cerebral.

Asimismo, dado que la transmisión de los impulsos nerviosos a través de las sinapsis requiere un paso químico, los experimentadores investigaron algunas de las correlacionadas químicas de los ambientes de abundancia y escasez. Hallaron que los cerebros (y especialmente las cortezas cerebrales) de los animales del ambiente de abundancia tenían una concentración más alta de una de las sustancias químicas importantes implicadas en la transmisión sináptica efectiva. Los cerebros de las ratas adultas enriquecidas presentaron asimismo aumentos significativos de peso cortical y concentración química sináptica, reforzando así el punto de vista de que estos efectos se relacionan con la experiencia y posiblemente con el aprendizaje, más bien que con la maduración cerebral genéticamente determinada.

Se examinaron los dos grupos de ratas para ver si las diferentes experiencias ambientales afectaban la habilidad para la solución de problemas; en general, según la naturaleza de la tarea por resolver, el enriquecimiento pareció mejorar la ejecución, y el empobrecimiento dificultarla. El resultado inesperado del experimento consistió en que tales diferencias no eran muy duraderas. Más aún, cuando dichos experimentos se ensayaron con monos, los resultados indicaron que la exposición prolongada a diferentes calidades de ambiente no había producido efectos intelectuales permanentes. Sobra decir que es peligrosa la extrapolación de datos obtenidos de ratas y monos a situaciones que comprometan seres humanos.

Olvido Nuestra comprensión de los mecanismos del olvido, lo mismo que de los del aprendizaje, se halla todavía al nivel de teorías. Tal es la *teoría de la interferencia acerca del olvido*, según la cual, éste se origina en la competencia entre las respuestas en el momento de la recordación. La competencia surge de la información en conflicto, depositada tanto antes como después del almacenamiento del ítem determinado que se está recordando. Llevamos pues con nosotros mismos (en la forma de aprendizaje anterior) la fuente de gran parte de nuestro olvido.

Resumen de las teorías acerca del aprendizaje Las teorías moleculares y morfológicas ciertamente no son de exclusión mutua porque un cambio en las interrelaciones estructurales no puede ocurrir sino a través de un cambio producido en macromoléculas tales como el RNA y la proteína. No son claros, sin embargo, los pasos mediante los cuales determinada experiencia origina una alteración específica en el RNA y en la proteína. Faltan asimismo hipótesis respecto de la forma en que las macromoléculas pueden producir cambios neurónicos y, al fin de cuentas, conductistas. Es probable que se llegue a encontrar más de un mecanismo implicado en los procesos del aprendizaje y la recordación.

Los mecanismos físicos aceptados en última instancia para explicar el aprendizaje deben estar en posibilidad de dar cuenta de los fenómenos siguientes:

1. El aprendizaje puede ocurrir muy rápidamente. En efecto, en ciertas circunstancias, puede bastar un ensayo.
2. El aprendizaje debe traducirse de una forma que implica potenciales de acción a alguna forma permanente de almacenamiento que puede sobrevivir a la anestesia profunda, al trauma, o al choque electroconvulsivo, los cuales destruyen los patrones normales de conducción del cerebro.
3. La información puede ser retenida por períodos largos de tiempo durante los cuales se ha renovado muchas veces la mayoría de los elementos del cuerpo. El aprendizaje y la memoria deben residir, por lo tanto, en sistemas que no se alteran rápidamente o en sistemas de autoperpetuación.
4. La información puede recuperarse de los depósitos de la memoria después de largos períodos de desuso. La noción común de que la memoria, como el músculo, se atrofia siempre con la falta de uso, es en gran parte errónea.
5. El aprendizaje de respuestas opuestas interfiere la memoria de respuestas iniciales al mismo estímulo.
6. Cuando se aprende una tarea específica, después de un período inicial de aprendizaje rápido, el proceso parece hacerse más lento y desenvolverse a un ritmo que ofrece resultados menos abundantes.

Lenguaje

El lenguaje es el único proceso fundamental en que se sabe que el hombre difiere de los demás animales en forma radical. En un experimento en que se criaron juntamente en ambiente de familia niños y chimpancés, donde todos estaban igualmente rodeados de un ambiente linguístico, tan sólo los niños llegaron a tener un lenguaje superior al mero nivel de palabras simples y gestos significativos. Precisamente por no tener el animal de experimentación destrezas de lenguaje altamente desarrolladas, es muy difícil el estudio del lenguaje, sin que por ello pierda su importancia. Se alberga la esperanza de que la comprensión de los mecanismos del lenguaje llegue a suministrar claves respecto de los mecanismos únicos del cerebro humano.

Entre el cerebro del hombre y el de los demás mamíferos no existen simples diferencias anatómicas que pudieran explicar el lenguaje, aunque existen diferencias sutiles entre los dos hemisferios del cerebro humano en relación con el hecho de que, en los adultos, las funciones del lenguaje ocurren predominantemente en el hemisferio izquierdo.

Como lo demuestran las *afasias*, esto es, las deficiencias específicas que, sin obedecer a defectos mentales, afectan el lenguaje, en éste pueden distinguirse dos elementos, a saber, la conceptualización y la expresión. En las afasias relacionadas con la conceptualización, el paciente no logra entender el lenguaje hablado ni el escrito aunque no tenga dificultad en la audición ni en la visión. En las afasias de expresión, el paciente es incapaz de realizar los movimientos respiratorios y orales coordinados necesarios para el lenguaje, aunque puede mover los labios y la lengua, entiende el lenguaje hablado, y sabe lo que quiere decir. Las afasias de expresión se asocian a menudo con la incapacidad de escribir.

Las diferentes áreas de la corteza se relacionan con aspectos específicos del lenguaje. Las áreas del lóbulo frontal, cercanas a la corteza motora, se hallan comprometidas en la

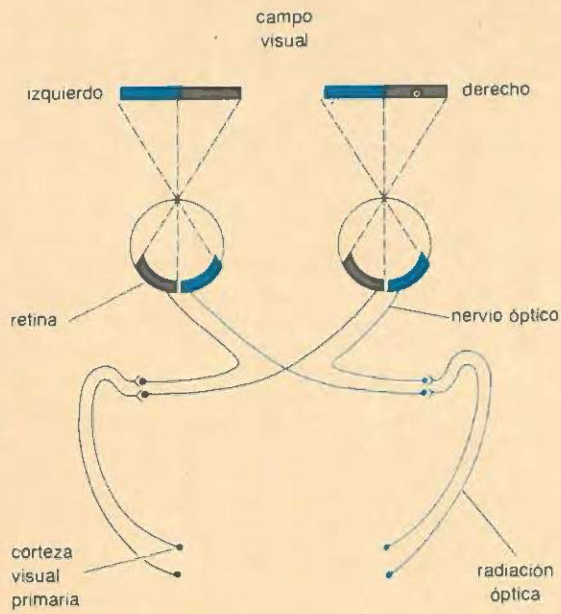


FIGURA 18-9
Vías visuales. La información acerca de los objetos de la mitad izquierda del campo visual se proyecta al hemisferio cerebral derecho y viceversa.

articulación del habla, mientras las áreas de los lóbulos parietal y temporal están implicadas en las funciones sensoriales e interpretación del lenguaje. Estas especializaciones corticales no están presentes en el momento del nacimiento; se establecen gradualmente en la niñez, durante la adquisición del lenguaje. No se conoce la razón por la cual las funciones del lenguaje se hallan localizadas en el hemisferio izquierdo del 96 por ciento de la población a pesar de tener ambos hemisferios potencial de lenguaje durante la primera infancia. La lesión accidental del hemisferio izquierdo en niños menores de dos años no causa impedimento alguno en el desarrollo futuro del lenguaje, y éste se desarrolla en el hemisferio derecho intacto. Aun en el caso de traumatizarse el hemisferio izquierdo después de la aparición del lenguaje, éste se restablece en el hemisferio derecho después de períodos transitorios de pérdida. El pronóstico empeora rápidamente con el aumento de edad en que ocurre la lesión de tal manera que cuando ésta se presenta después de los diez años de edad, la interferencia del lenguaje es permanente. El cambio desconcertante que se opera en la posibilidad de establecer el lenguaje (o un segundo lenguaje) una vez cumplidos los diez años, se relaciona posiblemente con el hecho de que el cerebro llega por ese tiempo a su madurez estructural, bioquímica, y funcional. Parece que con la maduración del cerebro se asignan las funciones del lenguaje en forma irrevocable sin que sea ya posible la utilización de las destrezas del hemisferio derecho respecto del lenguaje.

La evidencia reciente de que las funciones del lenguaje residen en el hemisferio izquierdo se ha obtenido mediante estudios realizados con pacientes a los cuales se les han cortado las comisuras principales (haces de fibras nerviosas) que unen los dos hemisferios cerebrales, a fin de aliviar la epilepsia incontrolable (actividad neurónica que empieza en un conglomerado de neuronas corticales anormales, se extiende a través de la corteza adyacente, y da origen a ataques y convulsiones). En esencia, esta operación separa los dos hemisferios cerebrales y los deja conectados con un solo tallo cerebral; son dos dominios mentales dentro de una sola cabeza. Los eventos experimentados, aprendidos, y recordados por un hemisferio permanecen desconocidos para el otro porque cada hemisferio procesa la memoria sin que el otro tenga acceso. Por residir el lenguaje en el hemisferio izquierdo, sólo éste puede comunicar en forma oral o escrita su experiencia consciente. Si se limita la visión de tal manera que sólo se excite la parte de la retina cuyas fibras pasan al hemisferio derecho (Figura 18-9), el hemisferio izquierdo, que controla el habla, es inconsciente de la experiencia visual, y el paciente es incapaz de describirla en forma oral o por escrito. Por otra parte, si se activa la parte de la retina que se proyecta al hemisferio izquierdo, el paciente puede describir la experiencia sin dificultad. El silencioso hemisferio derecho entiende, sin embargo, el lenguaje; en efecto, si sólo a él se le envía la palabra que representa un objeto, y se le piede al paciente que señale dicho objeto o que indique para qué se lo utiliza, "responde" correctamente. El responde, por supuesto, con su mano izquierda dado que el hemisferio derecho controla los músculos del lado opuesto del cuerpo. El hemisferio derecho tiene, por lo tanto, ciertamente funciones linguísticas pero no las implicadas en la expresión gráfica o vocal.

El lenguaje es una capacidad característica del hombre, y se desarrolla con tal que haya alguna estimulación y oportunidad. La capacidad se hereda por lo menos en forma parcial, aunque las circunstancias ambientales son ciertamente importantes y pueden limitar la actividad del lenguaje. Pueden pues identificarse las características conductistas y las correlacionadas anatómicas del lenguaje, pero se desconocen los mecanismos mediante los cuales las operaciones nerviosas dan origen al lenguaje.

Conclusión

Hasta hace poco tiempo se creía comúnmente que el control de las conductas más complejas como la de pensar, recordar, aprender, etc., eran manipuladas casi exclusivamente por la corteza cerebral. En realidad, la lesión de las áreas corticales que se hallan fuera de las áreas motoras y sensoriales produce resultados conductistas que no son de mucha notoriedad sino más bien sutiles (la única excepción, a saber, la del lenguaje, es altamente sensible a la lesión cortical), y la estimulación de la corteza causa poco cambio en la orientación o nivel de excitación del animal.

En general, lo más acertado es considerar que las funciones conductistas no se hallan individualmente bajo el control exclusivo de ningún área aislada del sistema nervioso sino bajo el control compartido o bajo la influencia de estructuras de otras áreas. La corteza y las regiones subcorticales –en especial los sistemas límbico y reticular– forman un sistema altamente interconectado en que numerosas partes contribuyen a la expresión final de determinada ejecución conductista. Más aún, el sistema nervioso tiene tan abundantes interconexiones que resulta difícil saber dónde empieza o termina un subsistema dado.

A principios del siglo diecisiete enseñó Descartes que, en la naturaleza, todas las cosas, incluyendo al hombre, son máquinas. En cierta época, se asimiló la modalidad de operación del cerebro a la de un reloj. Cuando los computadores llegaron a ser de amplia utilización, se comparó el cerebro con un computador. Según la analogía más reciente, el cerebro es como un holograma, nuevo proceso fotográfico que registra, en sí mismas, las ondas de luz especialmente procesadas, más bien que la imagen de un objeto. Estas analogías tan divergentes destacan sólo lo poco que sabemos acerca del funcionamiento real del cerebro.

Referencias

Referencias para adaptaciones de figuras

Adolph, E. F.: "Physiology of Man in the Desert," Interscience, New York, 1947.

Anthony, C. P., and N. J. Kolthoff: "Textbook of Anatomy and Physiology," 8th ed., Mosby, St. Louis, 1971.

Bekesy, G. von, and W. A. Rosenblith: in S. S. Stevens (ed.), "Handbook of Experimental Psychology," Wiley, New York, 1951.

Bloom, W., and D. W. Fawcett: "A Textbook of Histology," 9th ed., Saunders, Philadelphia, 1968.

Boyd, I. A., and T. D. Roberts: *J. Physiol.*, **122**:38 (1953).

Brobeck, J. R., J. Tepperman, and C. N. H. Long: *Yale J. Biol. Med.*, **15**:831 (1943).

Carlson, A. J., V. Johnson, and H. M. Cavert: "The Machinery of the Body," 5th ed., The University of Chicago Press, Chicago, 1961.

Chapman, C. B., and J. H. Mitchell: *Sci. Am.*, May, 1965.

Comroe, J. H.: "Physiology of Respiration," Year Book, Chicago, 1965.

Daughaday, W. H., and D. M. Kipnis: *Recent Prog. Hormone Res.*, **22**:49 (1966).

Deanesley, R., and A. S. Parkes: *J. Physiol.*, **78**:442 (1933).

Dodt, E., and Y. Zotterman: *Acta Physiol. Scand.*, **26**:345 (1952).

Douglas, C. G., and J. S. Haldane: *J. Physiol.*, **38**:401 (1909).

Dubois, E. F.: "Fever and the Regulation of Body Temperature," Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1948.

Ganong, W. F.: "Review of Medical Physiology," 4th ed., Lange, Los Altos, Calif., 1969.

Gordon, A. M., A. F. Huxley, and F. J. Julian: *J. Physiol.*, **184**:170 (1966).
Gregory, R. L.: "Eye and Brain: The Psychology of Seeing," McGraw-Hill, New York, 1966.
Guillemin, R., and R. Burgus: The Hormones of the Hypothalamus, *Sci. Am.*, October, 1972.
Guyton, A. C.: "Functions of the Human Body," 3d ed., Saunders, Philadelphia, 1969.
Hensel, H., and K. K. A. Bowman: *J. Neurophysiol.*, **20**:564 (1960).
Hoffman, B. F., and P. E. Cranefield: "Electrophysiology of the Heart," McGraw-Hill, New York, 1960.
Hubel, D. H., and T. N. Wiesel: *J. Physiol.*, **154**:572 (1960); **160**:106 (1962).
Ito, S.: *J. Cell Biol.*, **16**:541 (1963).
Jouvet, M.: *Sci. Am.*, Feb. (1967).
Lambertsen, C. J.: in P. Bard (ed.), "Medical Physiology," 11th ed., Mosby, St. Louis, 1961.
Landaurer, T. K.: "Readings in Physiological Psychology," McGraw-Hill, New York, 1967.
Livingston, R. B.: in G. C. Quarton, T. Melnechuk, and F. W. Schmitt (eds.), "The Neurosciences: A Study Program," Rockefeller University Press, New York, 1967.
Loewenstein, W. R.: *Sci. Am.*, August, 1960.
Mayer, J., N. B. Marshall, J. J. Vitale, J. H. Christensen, M. B. Mashayekhi, and F. J. Stare: *Am. J. Physiol.*, **177**:544 (1954).
Mayer, J., P. Roy, and K. P. Mitra: *Am. J. Nutr.*, **4**:169 (1956).
McNaught, A. B., and R. Callender: "Illustrated Physiology," Williams & Wilkins, Baltimore, 1963.
Nakayama, T., H. T. Hammel, J. D. Hardy, and J. S. Eisenman: *Am. J. Physiol.*, **204**:1122 (1963).
Nathanson, I. T., L. E. Towne, and J. C. Aub: *Endocrinology*, **28**:851 (1941).
Olds, J.: *Sci. Am.*, October, 1956.
Pedersen-Biergaard, K., and M. Tonnesen: *Acta Endocrinol.*, **1**:38 (1948); *Acta Med. Scand.*, **131** (suppl. 213):284 (1948).
Pitts, R. F.: "Physiology of the Kidney and Body Fluids," 2d ed., Year Book, Chicago, 1968.
Purdon-Martin, J.: "The Basal Ganglia and Posture," Lippincott, Phil., 1967.
Rasmussen, A. T.: "Outlines of Neuro-anatomy," 2d ed., Wm. C. Brown Company, Publishers, Dubuque, Iowa, 1943.
Rushmer, R. F.: "Cardiovascular Dynamics," 2d ed., Saunders, Philadelphia, 1961.
Singer, S. J., and Garth L. Nicolson: *Science*, **175**:720 (1972).
Smith, H. W.: "The Kidney," Oxford University Press, New York, 1951.
Steinberger, E., and W. O. Nelson: *Endocrinology*, **56**:429 (1955).
Tepperman, J.: "Metabolic and Endocrine Physiology," 2d ed., Year Book, Chicago, 1968.
Wang, C. C., and M. I. Grossman: *Am. J. Physiol.*, **164**:527 (1951).
Wersall, J., L. Gleisner, and P. G. Lundquist: in A.V.S. de Reuck and J. Knight (eds.), "Myotatic, Kinesthetic, and Vestibular Mechanisms," Ciba Foundation Symposium, Little, Brown, Boston, 1967.
Woodburne, R. T.: "Essentials of Human Anatomy," 3d ed., Oxford University Press, New York, 1965.
Zweifach, B. W.: *Sci. Am.*, January, 1959.

Lecturas recomendadas

Al igual que todos los científicos, los fisiólogos remiten los resultados de sus experimentos a las revistas científicas. Aproximadamente 900 de esas revistas en las ciencias de la vida publican 155.000 artículos cada año. El fisiólogo debe estar familiarizado con un número de artículos, cada vez más creciente, en su campo específico de investigación; pero teniendo en cuenta que esos artículos son eminentemente técnicos para el profano, no los hemos incluido aquí como lectura adicional, salvo en unas pocas excepciones.

Otro tipo de escritos científicos son las revisiones que constituyen el resumen y la síntesis de las investigaciones importantes que se publican periódicamente sobre un tópico específico. Estas revisiones son extremadamente útiles, y muchas de las lecturas que sugerimos aquí son de este tipo. Se publican en revistas diferentes, entre las cuales quizás la más valiosa es *"Physiological Reviews"*. En años recientes la Sociedad Americana de Fisiología ha iniciado un programa masivo para publicar en forma comprensiva revisiones de casi todos los campos de la fisiología. Estas revisiones están reunidas en series de volúmenes conocidos de manera general como "Handbook of Physiology". Se han publicado hasta el presente las revisiones de Neurofisiología, Circulación, Respiración, Tracto digestivo, Adaptación al medio ambiente, Tejido adiposo, Endocrinología y Fisiología y Electrólitos.

Otra serie importante es el *Annual Review of Physiology*, que publica anualmente revisiones de las publicaciones más recientes en campos específicos y constituye el medio más rápido de mantener información al día sobre el desarrollo de la fisiología. Sin embargo, se trata por lo general de literatura altamente detallada y algunas veces difícil de leer. Son igualmente recomendables otras revisiones como los *Annual Reviews de bioquímica, medicina, farmacología y psicología.*

Otro tipo de revisiones, quizás el más valioso para el no experto, son los artículos de *Scientific American*. Escritos generalmente en forma completamente inteligible para el profano, estos artículos, además de revisar un tema determinado siempre presentan datos experimentales actualizados de tal manera que el lector pueda obtener alguna idea sobre la forma como los experimentos fueron hechos al igual que sobre la interpretación de los datos. Muchos artículos publicados por el *Scientific American* pueden ser obtenidos individualmente en forma de separatas a bajo costo, que pueden pedirse a X.H. Freeman and Company San Francisco, California 94104. También se publican separatas como colecciones de artículos de *"Scientific American"* que cubren un área específica (p. ej., psicobiología).

Dos revistas que frecuentemente publican excelentes revisiones de la literatura fisiológica son: *The New England Journal of Medicine y Hospital Practice.*

A otro nivel de literatura científica están las monografías que presentan una revisión extensa sobre temas más amplios que las descritas anteriormente. Las monografías por lo general se encuentran publicadas como libros y no tienen la intención de cubrir toda la literatura importante sobre un tema determinado pero sí analizar, sintetizar e interpretar los datos más importantes. Finalmente, cabe

mencionar que un texto comprende un campo más amplio que el de las monografías o el de las revisiones, pero la profundidad en los tópicos que cubre es mucho menos completa por estar destinada para una audiencia general. Los libros y artículos enumerados a continuación constituyen sólo una pequeña fracción de todas las lecturas disponibles, pero suministran información adicional sobre los temas que se cubren en nuestro texto. Las referencias bibliográficas servirán como introducción a la literatura científica y en especial a los artículos originales.

Hemos señalado los tópicos que presentan dificultad relativa mediante asteriscos. Cuando ellos no aparezcan, el lector tendrá la capacidad de entender con menos dificultad el artículo original, después de leer el capítulo correspondiente en este libro.

Un asterisco indica que el tema es más difícil, pero que mediante el esfuerzo personal será posible comprenderlo. Dos asteriscos indican que el tópico es altamente detallado o técnico y puede requerir conocimientos muy firmes en matemáticas, química o biología para su completo entendimiento. Este tipo de lectura se recomienda a los estudiantes que deseen profundizar en el tema y que tengan la voluntad de emplear tiempo adicional en este esfuerzo.

Primero enumeramos en una lista un grupo de libros (principalmente los textos) que cubren un área muy amplia de la fisiología; teniendo en cuenta que cada uno de ellos puede servir como lectura adicional para muchos de nuestros capítulos, se han agrupado aquí de conformidad al campo específico y no se mencionan otra vez para los capítulos individuales.

Libros sobre áreas generales de la Fisiología

Fisiología celular y bioquímica

Baker, Jeffrey J. W., and Garland E. Allen: "Matter, Energy, and Life," 3d ed., Addison-Wesley, Reading, Mass., 1974 (paperback).

Baldwin, E.: "Dynamic Aspects of Biochemistry," 5th ed., Cambridge University Press, New York, 1967.

** Davson, H.: "A Textbook of General Physiology," 4th ed., vols. I and II, Little, Brown, Boston, 1970.

* DuPraw, Ernest J.: "Cell and Molecular Biology," Academic, New York, 1968.

* Giese, Arthur C.: "Cell Physiology," 4th ed., Saunders, Philadelphia, 1973.

* Lehninger, Albert L.: "Biochemistry: The Molecular Basis of Cell Structure and Function," Worth Publishers, Inc., New York, 1970.

Loewy, Ariel G., and Philip Siekevitz: "Cell Structure and Function," 2d ed., Holt, New York, 1970 (paperback).

McElroy, W. D.: "Cell Physiology and Biochemistry," 3d ed., Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1971 (paperback).

* White, A., P. Handler, and E. Smith: "Principles of Biochemistry," 5th ed., McGraw-Hill, New York, 1973.

Wooldridge, Dean E.: "The Machinery of Life," McGraw-Hill, New York, 1966 (paperback).

Fisiología de los sistemas de órganos

Astrand, P., and K. Rodahl: "Textbook of Work Physiology," McGraw-Hill, New York, 1970.

* Ganong, W. R.: "Review of Medical Physiology," 6th ed., Lange, Los Altos, Calif., 1963.

* Guyton, A. C.: "Textbook of Medical Physiology," 4th ed., Saunders, Philadelphia, 1971.

** "Handbook of Physiology," Williams & Wilkins, Baltimore, 1959–(continual publication of new volumes).

** Ouarton, G. C., T. Melnechuk, and F. O. Schmitt (eds.): "The Neurosciences: A Study Program," Rockefeller University Press, New York, 1967.

* Ruch, T. C., and H. D. Patton: "Medical Physiology and Biophysics," 20th ed., Saunders, Philadelphia, 1973.

** Schmitt, F. O. (ed.): "The Neurosciences: Second Study Program," Rockefeller University Press, New York, 1970.

** Schmitt, F. O., and F. G. Worden (eds.): "The Neurosciences: Third Study Program," M.I.T., Cambridge, Mass., 1974.

Fisiología comparada

* Florey, E.: "An Introduction to General and Comparative Physiology," Saunders, Philadelphia, 1966.

** Prosser, C. Ladd (ed.): "Comparative Animal Physiology," 3d ed., Saunders, Philadelphia, 1973.

Anatomía

Anthony, Catherine Parker, and Norma Jane Kolthoff: "Textbook of Anatomy and Physiology," 8th ed., Mosby, St. Louis, 1971.

* Bloom, W., and D. W. Fawcett: "A Textbook of Histology," 9th ed., Saunders, Philadelphia, 1968.

Fawcett, Don W.: "The Cell: An Atlas of Fine Structure," Saunders, Philadelphia, 1966.

* Woodburne, R. T.: "Essentials of Human Anatomy," 5th ed., Oxford University Press, New York, 1973.

Historia y filosofía de la fisiología

Bernard, C.: "An Introduction to the Study of Experimental Medicine," Dover, New York, 1957 (paperback).

Brooks, C. McC., and P. F. Cranefield (eds.): "The Historical Development of Physiological Thought," Hafner, New York, 1959.

Butterfield, H.: "The Origins of Modern Science," Macmillan, New York, 1961 (paperback).

"The Excitement and Fascination of Science: A Collection of Autobiographical and Philosophical Essays," *Annual Reviews*, Palo Alto, Calif., 1966.

Fulton, J. F., and L. C. Wilson (eds.): "Selected Readings in the History of Physiology," 2d ed., Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1966.

Harvey, W.: "On the Motion of the Heart and Blood in Animals," Gateway, Henry Regnery, Chicago, 1962 (paperback).

Leake, Chauncey: "Some Founders of Physiology," American Physiological Society, Washington, D.C., 1961.

Taylor, G. R.: "The Science of Life: A Pictorial History of Biology," Panther, London, 1967 (paperback).

Patofisiología

** Frohlich, Edward D. (ed.): "Pathophysiology," Lippincott, Philadelphia, 1972.

Snively, W. D., Jr., and Donna R. Beshear: "Textbook of Pathophysiology," Lippincott, Philadelphia, 1972.
* Sodeman, William A., and William A. Sodeman, Jr.,: "Pathologic Physiology: Mechanisms of Disease," 5th ed., Saunders, Philadelphia, 1974.

Sugerencias para capítulos individuales

Capítulo 1

* Anfinsen, Christian B.: "The Molecular Basis of Evolution," Wiley, New York, 1963 (paperback).
Doty, P.: Proteins, *Sci. Am.*, September, 1967.
Frieden, Earl: The Chemical Elements of Life, *Sci. Am.*, July, 1972.
Kendrew, J. C.: Three-dimensional Study of a Protein, *Sci. Am.*, December, 1961.
Lambert, Joseph B.: The Shapes of Organic Molecules, *Sci. Am.*, January, 1970.
Ritchie-Calder, Lord: Conversion to the Metric System, *Sci. Am.*, July, 1970.
Schmitt, F. O.: Giant Molecules in Cells and Tissues, *Sci. Am.*, September, 1957.
* Speakman, J. C.: "Molecules," McGraw-Hill, New York, 1966 (paperback).
Stein, W. H., and S. Moore: The Chemical Structure of Proteins, *Sci. Am.*, February, 1961.

Capítulo 2

Brachet, J.: The Living Cell, *Sci. Am.*, September, 1961.
** Bretscher, Mark S.: Membrane Structure: Some General Principles, *Science*, **181:**662 (1973).
** Dick, D. A. T.: "Cell Water," Butterworth, Washington, D.C., 1966.
Capaldi, Roderick A.: A Dynamic Model of Cell Membranes, *Sci. Am.*, March, 1974.
Fox, C. Fred: The Structure of Cell Membranes, *Sci. Am.*, February, 1972.
Holter, H.: How Things Get into Cells, *Sci. Am.*, September, 1961.
* *Hospital Practice*, **8:**(1973) and **9:**(1974). (One article each month on membrane structure and function.)
** Kotyk, Arnost, and Karel Janacek: "Cell Membrane Transport," Plenum, New York, 1970.
Rustad, R. C.: Pinocytosis, *Sci. Am.*, April, 1961.
*** Singer, S. J., and Garth L. Nicolson: The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes, *Science*, **175:**720 (1972).
** Skou, J. C.: Enzymatic Basis for Active Transport of Na^+ and K^+ Across Cell Membranes, *Physiol. Rev.*, **45:**596 (1965).
Solomon, A. K.: Pores in the Cell Membrane, *Sci. Am.*, December, 1960.
Solomon, Arthur K.: The State of Water in Red Cells, *Sci. Am.*, February, 1971.
** Stein, W. D.: "The Movement of Molecules Across Cell Membranes," Academic, New York, 1967.

Capítulo 3

* Bernhard, Sidney A.: "The Structure and Function of Enzymes," W. A. Benjamin, Inc., New York, 1968 (paperback).
Bolin, Bert: The Carbon Cycle, *Sci. Am.*, September, 1970.
Changeux, J.: The Control of Biochemical Reactions, *Sci. Am.*, April, 1965.
Cloud, Preston, and Aharon Gibor: The Oxygen Cycle, *Sci. Am.*, September, 1970.
* Conn, E. E., and P. K. Stumpf: "Outlines of Biochemistry," 2d ed., Wiley, New York, 1966.
Frieden, E.: The Enzyme-Substrate Complex, *Sci. Am.*, August, 1969.
Green, D. E.: The Mitochondrion, *Sci. Am.*, January, 1964.
Green, D. E.: The Synthesis of Fat, *Sci. Am.*, August, 1960.
Koshland, Daniel E., Jr.: Protein Shape and Biological Control, *Sci. Am.*, October, 1973.
Lehninger, A. L.: How Cells Transform Energy, *Sci. Am.*, September, 1961.
* Lehninger, Albert L.: "Bioenergetics: The Molecular Basis of Biological Energy Transformations," 2d ed., W. A. Benjamin, Inc., New York, 1971 (paperback).
Levine, R. P.: The Mechanism of Photosynthesis, *Sci. Am.*, December, 1969.
Mott-Smith, Morton: "The Concept of Energy Simply Explained," Dover, New York, 1964 (paperback).
** Newsholme, E. A., and C. Start: "Regulation in Metabolism," Wiley, New York, 1973.
Racker, E.: The Membrane of the Mitochondria, *Sci. Am.*, February, 1968.
* Racker, Efraim: The Inner Mitochondrial Membrane: Basic and Applied Aspects, *Hosp. Pract.*, February, 1974.
** Segal, Harold L.: Enzymatic Interconversion of Active and Inactive Forms of Enzymes, *Science*, **180:**25 (1973).

Capítulo 4

Allison, Anthony: Lysosomes and Disease, *Sci. Am.*, November, 1967.
Bearn, A. G., and James L. German III: Chromosomes and Disease, *Sci. Am.*, November, 1961.
Clark, B. F. C., and K. A. Marcker: How Proteins Start, *Sci. Am.*, January, 1968.
Crick, F. H. C.: The Genetic Code, *Sci. Am.*, October, 1962; October, 1966.
** Darnell, James E., Warren R. Jelinek, and George R. Molloy: Biogenesis of mRNA: Genetic Regulation in Mammalian Cells, *Science*, **181:**1215 (1973).
Fraenkel-Conrat, H.: "Design and Function at the Threshold of Life: The Viruses," Academic, New York, 1962.
German, James: Studying Human Chromosomes Today, *Am. Sci.*, **58:**182(1970).
Goodenough, Ursula W., and R. P. Levine: The Genetic Activity of Mitochondria and Chloroplasts, *Sci. Am.* November, 1970.
* Hendler, Richard W.: "Protein Biosynthesis and Membrane Biochemistry," Wiley, New York, 1968.
Hurwitz, J. and J. J. Furth: Messenger RNA, *Sci. Am.*, February, 1962.
* Ingram, V. M.: "The Biosynthesis of Macromolecules," W. A. Benjamin, Inc., New York, 1965 (paperback).

Kornberg, A.: The Synthesis of DNA, *Sci. Am.*, September, 1961.
Mazia, Daniel: The Cell Cycle, *Sci. Am.*, January, 1974.
Miller, O. L., Jr.: The Visualization of Genes in Action, *Sci. Am.*, March, 1973.
Mirsky, A. E.: The Discovery of DNA, *Sci. Am.*, June, 1968.
Neutra, M., and C. P. Leblond: The Golgi Apparatus, *Sci. Am.*, February, 1969.
Nirenberg, M. W.: The Genetic Code, II, *Sci. Am.*, March, 1963.
Ptashne, Mark, and Walter Gilbert: Genetic Repressors, *Sci. Am.*, June, 1970.
Rich, A.: Polyribosomes, *Sci. Am.*, December, 1963.
Temin, Howard M.: RNA-directed DNA Synthesis, *Sci. Am.*, January, 1972.
* Watson, James D.: "Molecular Biology of the Gene," 2d ed., W. A. Benjamin, Inc., New York, 1970 (paperback).
Watson, James D.: "The Double Helix," Atheneum, New York, 1968. (Autobiographical account of Watson's role in discovering the DNA double helix.)
Wessells, N. K., and W. J. Rutter: Phases in Cell Differentiation, *Sci. Am.*, March, 1969.
Yanofsky, C.: Gene Structure and Protein Structure, *Sci. Am.*, May, 1967.

Capítulo 5

** Adolph, E. F.: Early Concepts of Physiological Regulations, *Physiol. Rev.*, **41:**737 (1961).
Bernard, C.: "An Introduction to the Study of Experimental Medicine," Dover, New York, 1957 (paperback).
* Bullough, W. S.: "The Evolution of Differentiation," Academic, New York, 1967.
Cannon, W. B.: "The Wisdom of the Body," Norton, New York, 1939 (paperback).
* Elkinton, J. B., and T. S. Danowsky: "The Body Fluids: Basic Physiology and Practical Therapeutics," Williams & Wilkins, Baltimore, 1955.
* Fox, S. W., and K. Dose: "Molecular Evolution and the Origin of Life," Freeman, San Francisco, 1972 (paperback).
Langley, L. L. (ed.): "Homeostasis: Origin of the Concept," Dowden, Hutchinson, & Ross, Inc., Stroudsburg, Pa., 1973.
** Milhorn, H. T., Jr.: "The Application of Control Theory to Physiological Systems," Saunders, Philadelphia, 1966.
** Oparin, A. I.: "The Origin of Life," Dover, New York, 1953 (paperback).
Tustin, A.: Feedback, *Sci. Am.*, September, 1952.
Wald, G.: The Origin of Life, *Sci. Am.*, August, 1954.
* Weiner, N.: Concept of Homeostasis in Medicine, *Trans. Coll. Physicians Phila.*, **20:**87 (1948).
Wolf, A. V.: Body Water, *Sci. Am.*, November, 1958.

Capítulo 6

Baker, P. F.: The Nerve Axon, *Sci. Am.*, March, 1966.
* Bodian, D.: The Generalized Vertebrate Neuron, *Science*, **137:**323 (1962).
* Bullock, T. H.: Neuron Doctrine and Electrophysiology, *Science*, **129:** 997 (1959).
Cannon, W. B.: "Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear, and Rage," Harper & Row, New York, 1963 (originally published 1915; paperback).
* DeRobertis, E.: Ultrastructure and Cytochemistry of the Synaptic Region, *Science*, **156:**907 (1967).
DiCara, L. V.: Learning in the Autonomic Nervous System, *Sci. Am.*, January, 1970.
Eccles, J. C.: The Synapse, *Sci. Am.*, January, 1965.
** Eccles, J. C.: "The Physiology of Nerve Cells," Johns Hopkins, Baltimore, 1957.
* Eyzaguirre, C.: "Physiology of the Nervous System," Year Book, Chicago, 1969.
Fernstron, J. D., and R. L. Wurtman: Nutrition and the Brain, *Sci. Am.*, February, 1974.
Galambos, R.: "Nerves and Muscles," Science Study Series, Anchor Books, Doubleday, Garden City, N.Y., 1962 (paperback).
* Goodman, L. S., and A. Gilman: Neurohumoral Transmission and the Autonomic Nervous System, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics," 4th ed., pp. 402–441, Macmillan, New York, 1970.
* Hodgkin, A. L.: "The Conduction of the Nervous Impulse," Charles C Thomas, Springfield, Ill., 1964.
* Katz, B.: Quantal Mechanism of Neural Transmitter Release, Nobel Prize Lecture, 1970, *Science*, **173:**123 (1971).
* Katz, B.: "Nerve, Muscle, and Synapse," McGraw-Hill, New York, 1966 (paperback).
Katz, B.: How Cells Communicate, *Sci. Am.*, September, 1961.
Keynes, R. D.: The Nerve Impulse in the Squid, *Sci. Am.*, December, 1958.
** Krnjevic, K.: Chemical Nature of Synaptic Transmission in Vertebrates, *Physiol. Rev.*, **54:**418 (1974).
Loewenstein, W. R.: Biological Transducers, *Sci. Am.*, August, 1960.
* Miller, N. E.: Learning of Visceral and Glandular Responses, *Science*, **163:**434 (1969).
Ochs, S.: "Elements of Neurophysiology," pp. 302–341, Wiley, New York, 1965.
** Ruch, T. C., H. D. Patton, W. Woodbury, and A. L. Towe: "Neurophysiology," chaps. 1 and 2, Saunders, Philadelphia, 1965.

Capítulo 7

Davidson, E. H.: Hormones and Genes, *Sci. Am.*, June, 1965.
* Davidson, J. M., and S. Levine: Endocrine Regulation of Behavior, *Ann. Rev. Physiol.*, **35:**375 (1972).
Gillie, R. B.: Endemic Goiter, *Sci. Am.*, June, 1971.
Guillemin, R., and R. Burgus: The Hormones of the Hypothalamus, *Sci. Am.*, October, 1972.
* Lefkowitz, R. J.: Isolated Hormone Receptors, *N. Engl. J. Med.*, **288:**1061 (1973).
* O'Malley, B. W.: Mechanisms of Action of Steroid Hormones, *N. Engl. J. Med.*, **284:**370 (1971).
Pastan, I.: Cyclic AMP, *Sci. Am.*, August, 1972.
Pike, J. E.: Prostaglandins, *Sci. Am.*, November, 1971.

* Schally, A. V., A. Arimura, and A. J. Kastin: Hypothalamic Regulatory Hormones, *Science*, **179:**241 (1973).

** Segal, H. L.: Enzymatic Interconversion of Active and Inactive Forms of Enzymes, *Science*, **180:**25 (1973).

Stent, G. S.: Cellular Communication, *Sci. Am.*, September, 1972.

* Sutherland, E. W.: Studies on the Mechanism of Hormone Action, *Science*, **177:**401 (1972).

* Tepperman, J.: "Metabolic and Endocrine Physiology," 3d ed., Year Book, Chicago, 1973.

* Turner, C. D.: "General Endocrinology," 5th ed., Saunders, Philadelphia, 1971.

Zuckerman, S.: Hormones, *Sci. Am.*, March, 1957.

Capítulo 8

* Bendall, J. R.: "Muscles, Molecules and Movement," American Elsevier, New York, 1969.

** Bourne, G. H. (ed.): "The Structure and Function of Muscle," 2d ed., vol. 1 (1972), vols. II and III (1973), vol. IV (1974), Academic, New York.

** Bülbring, Edith, Alison F. Brading, Allan W. Jones, and Tadao Tomita (eds.): "Smooth Muscle," Williams & Wilkins, Baltimore, 1970.

** Close, R. I.: Dynamic Properties of Mammalian Skeletal Muscles, *Physiol. Rev.*, **52:**129 (1972).

** Guth, Lloyd: Trophic Influences of Nerve on Muscle, *Physiol. Rev.*, **44:**645 (1968).

Hoyle, Graham: How Is Muscle Turned On and Off?, *Sci. Am.*, April, 1970.

** Huxley, H. E.: The Mechanism of Muscular Contraction, *Science*, **164:**1356 (1969).

Huxley, H. E.: The Contraction of Muscle, *Sci. Am.*, November, 1958.

Huxley, H. E.: The Mechanism of Muscular Contraction, *Sci. Am.*, December, 1965.

Merton, P. A.: How We Control the Contraction of Our Muscles, *Sci. Am.*, May, 1972.

** Mommaerts, W. F. H. M.: Energetics of Muscle Contraction, *Physiol. Rev.*, **49:**427 (1969).

Murray, John M., and Annemarie Weber: The Cooperative Action of Muscle Proteins, *Sci. Am.*, February, 1974.

* Needham, Dorothy M.: "Machina Carnis: The Biochemistry of Muscular Contraction in Its Historical Development," Cambridge University Press, New York, 1971.

Porter, K. R., and C. Franzini-Armstrong: The Sarcoplasmic Reticulum, *Sci. Am.*, March, 1965.

** Ruegg, Johann Caspar: Smooth Muscle Tone, *Physiol. Rev.*, **51:**201 (1971).

** Sandow, Alexander: Excitation-Contraction-Coupling in Skeletal Muscle, *Pharmacol. Rev.*, **17:**265 (1965).

Satir, P.: Cilia, *Sci. Am.*, February, 1961.

** Weber, Annemarie, and John M. Murray: Molecular Control Mechanisms in Muscle Contraction, *Physiol. Rev.*, **53:**612 (1973).

Capítulo 9

Adolph, E. F.: The Heart's Pacemaker, *Sci. Am.*, March, 1967.

* Berne, R. M., and M. N. Levy: "Cardiovascular Physiology," 2d ed., Mosby, St. Louis, 1972.

** Bevegard, B. S., and J. T. Shepherd: Regulation of the Circulation During Exercise in Man, *Physiol. Rev.*, **47:**178 (1967).

* Braunwald, E.: "The Myocardium: Failure and Infarction," HP Publishing Co., New York, 1974.

* Burton, A. C.: "Physiology and Biophysics of the Circulation," 2d ed., Year Book, Chicago, 1972.

Carrier, O., Jr.: The Local Control of Blood Flow: An Illustration of Homeostasis, *Bioscience*, **15:**665 (1965).

Chapman, C. B., and J. H. Mitchell: The Physiology of Exercise, *Sci. Am.*, May, 1965.

** Chien, S.: Role of the Sympathetic Nervous System in Hemorrhage, *Physiol. Rev.*, **47:**214 (1967).

* Folkow, B., and E. Neil: "Circulation," Oxford University Press, Fair Lawn, N.J., 1971.

Mayerson, H.: The Lymphatic System, *Sci. Am.*, June, 1963.

* Rushmer, R. F.: "Structure and Function of the Cardiovascular System," Saunders, Philadelphia, 1972.

Scher, A. M.: The Electrocardiogram, *Sci. Am.*, November, 1961.

Spain, D. M.: Atherosclerosis, *Sci. Am.*, August, 1966.

Wiggers, C. J.: The Heart, *Sci. Am.*, May, 1957.

Wood, J. E.: The Venous System, *Sci. Am.*, January, 1968.

Zweifach, B. J.: The Microcirculation of the Blood, *Sci. Am.*, January, 1959.

Capítulo 10

Avery, M. E., N. Wang, and H. W. Taeusch, Jr.: The Lung of the Newborn Infant, *Sci. Am.*, April, 1973.

Baker, P. T.: Human Adaptation to High Altitude, *Science*, **163:**1149 (1969).

* Brewer, G. J., and T. W. Eaton: Erythrocyte Metabolism: Interaction with Oxygen Transport, *Science*, **26:**1205 (1971).

Clements, J. A.: Surface Tension in the Lungs, *Sci. Am.*, December, 1962.

Comroe, J. H., Jr.: The Lung, *Sci. Am.*, February, 1966.

* Comroe, J. H., Jr.: "Physiology of Respiration," Year Book, Chicago, 1965.

* Davenport, H. W.: "The ABC of Acid-Base Chemistry," 6th ed., The University of Chicago Press, Chicago, 1973.

Fenn, W. O.: The Mechanism of Breathing, *Sci. Am.*, January, 1960.

Finch, C. A., and C. Lenfant: Oxygen Transport in Man, *N. Engl. J. Med.*, **286:**407 (1972).

* Lenfant, C., and K. Sullivan: Adaptation to High Altitude, *N. Engl. J. Med.*, **284:**1298 (1971).

* Mitchell, T. H., and G. Blomqvist: Maximal Oxygen Uptake, *N. Engl. J. Med.*, **284:**1018 (1971).

** Morgan, T. E.: Pulmonary Surfactant, *N. Engl. J. Med.*, **284:**1185 (1971).

Perutz, M. F.: The Hemoglobin Molecule, *Sci. Am.*, November, 1964.

Ponder, E.: The Red Blood Cell, *Sci. Am.*, January, 1957.

Smith, C. A.: The First Breath, *Sci. Am.*, October, 1963.

** West, J. B.: Respiration, *Ann. Rev. Physiol.*, **34:**91 (1972).

Capítulo 11

* Davenport, H. W.: "The ABC of Acid-Base Chemistry," 6th ed., The University of Chicago Press, Chicago, 1973.
* Elkinton, J. R., and T. S. Danowsky: "The Body Fluids: Basic Physiology and Practical Therapeutics," Williams & Wilkins, Baltimore, 1955.
** Gauer, O. H., and J. P. Henry: Circulatory Basis of Fluid Volume Control, *Physiol. Rev.*, **43**:423 (1963).
** Kuru, M.: Nervous Control of Micturition, *Physiol. Rev.*, **45**:425 (1965).
Merrill, J. P.: The Artificial Kidney, *Sci. Am.*, July, 1961.
Merrill, J. P., and C. L. Hampers: Uremia, *N. Engl. J. Med.*, **282**:953 (1970).
** Peart, W. S.: The Renin-Angiotensin System, *Pharmacol. Rev.*, **17**:143 (1965).
* Pitts, R. F.: "Physiology of the Kidney and Body Fluids," 2d ed., Year Book, Chicago, 1968.
Rasmussen, H.: The Parathyroid Hormone, *Sci. Am.*, April, 1961.
Rasmussen, H., and M. M. Pechet: Calcitonin, *Sci. Am.*, October, 1970.
** Schrier, R. W., and H. E. DeWardener: Tubular Reabsorption of Sodium Ion, *N. Engl. J. Med.*, **285**:1731 (1971).
** Schwartz, I. L., and W. B. Schwartz (eds.): Symposium on Antidiuretic Hormones, *Am. J. Med.*, May, 1967.
Smith, H. W.: "From Fish to Philosopher," Anchor Books, Doubleday, Garden City, N.Y., 1961 (paperback).
Smith, H. W.: The Kidney, *Sci. Am.*, January, 1953.
Solomon, A. K.: Pumps in the Living Cell, *Sci. Am.*, August, 1962.
* Valtin, H.: "Renal Function," Little, Brown, Boston, 1973.

Capítulo 12

** Andersson, Sven: Secretion of Gastrointestinal Hormones, *Ann. Rev. Physiol.*, **35**:431 (1973).
** Bortoff, Alexander: Digestion: Motility, *Ann. Rev. Physiol.*, **34**: 261 (1972).
* Brooks, Frank P.: "Control of Gastrointestinal Function: An Introduction to the Physiology of the Gastrointestinal Tract," Macmillan, New York, 1970.
Davenport, Horace W.: Why the Stomach Does Not Digest Itself, *Sci. Am.*, January, 1972.
* Davenport, Horace W.: "Physiology of the Digestive Tract," 3d ed., Year Book, Chicago, 1971.
** Hunt, J. N.: Gastric Emptying the Secretion in Man, *Physiol. Rev.*, **39**:491 (1959).
* Javitt, Norman B., and Charles K. McSherry: Pathogenesis of Cholesterol Gallstones, *Hosp. Pract.*, July, 1973.
Kretchmer, Norman: Lactose and Lactase, *Sci. Am.*, October, 1972.
Neurath, H.: Protein Digesting Enzymes, *Sci. Am.*, December, 1974.
* Phillips, Sidney F.: Fluid and Electrolyte Fluxes in the Gut, *Hosp. Pract.*, March, 1973.
* Stahlgren, Leroy H.: The Dumping Syndrome: A Study of Its Hemodynamics, *Hosp. Pract.*, December, 1970.
** Wilson, T. H.: "Intestinal Absorption," Saunders, Philadelphia, 1962.

Capítulo 13

* Adolph, E. F.: "Physiology of Man in the Desert," Interscience, New York, 1947.
Benzinger, T. H.: The Human Thermostat, *Sci. Am.*, January, 1961.
Cannon, W. B.: "The Wisdom of the Body," Norton, New York, 1939 (paperback).
Dole, V. P.: Body Fat, *Sci. Am.*, December, 1959.
Eichenwald, H. F., and P. C. Fry: Nutrition and Learning, *Science*, **163**:644 (1969).
Gray, G. W.: Human Growth, *Sci. Am.*, October, 1953.
Grodsky, G. M.: Insulin and the Pancreas, *Vitamins Hormones*, **28**:37 (1970).
Irving, L.: Adaptations to Cold, *Sci. Am.*, January, 1966.
Mayer, J.: "Overweight: Causes, Cost, and Control," Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J., 1968.
Mayer, J., and D. W. Thomas: Regulation of Food Intake and Obesity, *Science*, **156**:327 (1967).
* Randle, P. J.: The Interrelationships of Hormones, Fatty Acid and Glucose in the Provision of Energy, *Postgrad. Med. J.*, **40**:457 (1964).
** Randle, P. J.: Insulin, in "The Hormones," vol. 4, Academic, New York, 1964.
* Tepperman, J.: "Metabolic and Endocrine Physiology," 3d ed., Year Book, Chicago, 1973.
* Unger, R. H.: Glucagon: Physiology and Pathophysiology, *N. Engl. J. Med.*, **285**:443 (1971).
Wilkins, L.: The Thyroid Gland, *Sci. Am.*, March, 1960.
Young, V. C., and N. S. Scrimshaw: The Physiology of Starvation, *Sci. Am.*, October, 1971.

Capítulo 14

Allen, R. D.: The Moment of Fertilization, *Sci. Am.*, July, 1959.
Csapo, A.: Progesterone, *Sci. Am.*, April, 1958.
Edwards, R. G., and R. E. Fowler: Human Eggs in the Laboratory, *Sci. Am.*, December, 1970.
Klopfer, P. H.: Mother Love: What Turns It On?, *Am. Sci.*, **59**:404 (1971).
* Lloyd, C. W.: "Human Reproduction and Sexual Behavior," Lea & Febiger, Philadelphia, 1964.
* Macleod, J.: The Parameters of Male Fertility, *Hosp. Pract.*, December, 1973.
Masters, W. H., and V. E. Johnson: "Human Sexual Response," Little, Brown, Boston, 1966.
Mittwoch, U.: Sex Differences in Cells, *Sci. Am.*, July, 1963.
Money, J., and A. E. Ehrhardt: "Man and Woman, Boy and Girl. The Differentiation and Dimorphism of Gender Identity from Conception to Maturity," Johns Hopkins, Baltimore, 1973 (paperback).
* Odell, W. D., and D. L. Moyer: "Physiology of Reproduction," Mosby, St. Louis, 1971.
* Patten, B. M.: "Human Embryology," 3d ed., McGraw-Hill, New York, 1968.
* Sherwood, L. M.: Human Prolactin, *N. Engl. J. Med.*, **284**:774 (1971).

* Tepperman, J.: "Metabolic and Endocrine Physiology," 3d ed., Year Book, Chicago, 1973.
* Turner, C. D.: "General Endocrinology," 5th ed., Saunders, Philadelphia, 1971.
* Wilson, J. D.: Recent Studies on the Mechanism of Action of Testosterone, *N. Engl. J. Med.*, **287:**1284 (1972).
** Yates, F. E., S. M. Russell, and J. W. Moran: Brain-adenohypophysial Communication in Mammals, *Ann. Rev. Physiol.*, **33:**393 (1971).

Capítulo 15

Abramoff. P., and M. La Via: "Biology of the Immune Response," McGraw-Hill, New York, 1970.
Beer, A. E., and R. E. Billingham: The Embryo as a Transplant, *Sci. Am.*, April, 1974.
Clowes, R. C.: The Molecule of Infectious Drug Resistance, *Sci. Am.*, April, 1973.
Constandinides, P. E., and N. Carey: The Alarm Reaction, *Sci. Am.*, March, 1949.
* Davie, E. W., and O. D. Ratnoff: Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting, *Science*, **145:**1310 (1964).
* Deykin, D.: Emerging Concepts of Platelet Function, *N. Engl. J. Med.*, **290:**144 (1974).
Dubos, R.: "Man Adapting," Yale, New Haven, Conn., 1965 (paperback).
Good, R. A., and D. W. Fisher: "Immunobiology," Sinauer, Stamford, 1973.
Holland, J. J.: Slow, Inapparent and Recurrent Viruses, *Sci. Am.*, February, 1974.
Isaacs, A.: Interferon, *Sci. Am.*, May, 1961.
Laki, K.: The Clotting of Fibrinogen, *Sci. Am.*, March, 1962.
Lerner, R. A., and F. J. Dixon, The Human Lymphocyte as Experimental Animal, *Sci. Am.*, June, 1973.
Levey, R. H.: The Thymus Hormone, *Sci. Am.*, July, 1964.
Levine, S.: Stress and Behavior, *Sci. Am.*, January, 1971.
Mason, J. W.: Organization of Psychoendocrine Mechanisms, *Psychosom. Med.*, **30** (II):(1968).
Mayer, M. M.: The Complement System, *Sci. Am.*, November, 1973.
Merigan, T. C.: Host Defenses Against Viral Disease, *N. Engl. J. Med.*, **290:**323 (1974).
Nossal, G. J. V.: How Cells Make Antibodies, *Sci. Am.*, December, 1964.
Notkins, A. L., and H. Koprowski: How the Immune Response to a Virus Can Cause Disease, *Sci. Am.*, January, 1973.
Porter, R. R.: The Structure of Antibodies, *Sci. Am.*, October, 1967.
Ratnoff, O. D.: The Interrelationship of Clotting and Immunologic Mechanisms, *Hosp. Pract.*, April, 1971.
Rensfeld, R. A., and B. D. Kahan: Markers of Biological Individuality, *Sci. Am.*, June, 1972.
Ross, R.: Wound Healing, *Sci. Am.*, June, 1969.
** Sayers, G.: The Adrenal Cortex and Homeostasis, *Physiol. Rev.*, **30:**241 (1905).
Terne, N. K.: The Immune System, *Sci. Am.*, January, 1973.
Weiss, J. M.: Psychological Factors in Stress and Disease, *Sci. Am.*, June, 1972.
Zucker, M. B.: Blood Platelets, *Sci. Am.*, February, 1961.

Capítulo 16

* Alpern, M., M. Lawrence, and D. Wolsk: "Sensory Processes," Brooks/Cole, Belmont, Calif., 1967 (paperback).
Attneave, F.: Multistability in Perception, *Sci. Am.*, December, 1971.
Bekesy, G. von: The Ear, *Sci. Am.*, August, 1957.
Bower, T. G. R.: The Object in the World of the Infant, *Sci. Am.*, October, 1971.
Casey, K. L.: Pain: A Current View of Neural Mechanisms, *Am. Sci.*, **61:**194 (1973).
** Daw, N. W.: Neurophysiology of Color Vision, *Physiol. Rev.*, **53:**571 (1973).
Day, R. H.: Visual Spatial Illusions, A General Explanation, *Science*, **175:**1335 (1972).
Deregowski, J. B.: Pictorial Perception and Culture, *Sci. Am.*, November, 1972.
* De Valois, R. L., and G. H. Jacobs: Primate Color Vision, *Science*, **162:**533 (1968).
Gombrich, E. H.: The Visual Image, *Sci. Am.*, September, 1972.
Gordon, B.: The Superior Colliculus of the Brain, *Sci. Am.*, December, 1972.
* Granit, R.: The Development of Retinal Neurophysiology, Nobel Prize Lecture, 1967, *Science*, **160:**1192 (1968).
** Granit, R.: "Receptors and Sensory Perception: A Discussion of Aims, Means, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Perception," Yale, New Haven, Conn., 1955 (paperback).
Gregory, R. L.: "Eye and Brain: The Psychology of Seeing," 2d ed., World University Library, McGraw-Hill, New York, 1973.
Haber, R. N.: Eidetic Images, *Sci. Am.*, April, 1969.
* Hartline, H. K.: Visual Receptors and Retinal Interactions, Nobel Prize Lecture, 1967, *Science*, **164:**270 (1969).
Hubel, D. H.: The Visual Cortex of the Brain, *Sci. Am.*, November, 1963.
MacNichol, E. F.: Three-pigment Color Vision, *Sci. Am.*, December, 1964.
Michael, C. R.: Retinal Processing of Visual Images, *Sci. Am.*, May, 1969.
Miller, W. H., F. Ratliff, and H. K. Hartline: How Cells Receive Stimuli, *Sci. Am.*, September, 1961.
** Moulton, D. G., and L. M. Beidler: Structure and Function in the Peripheral Olfactory System, *Physiol. Rev.*, **47:**1 (1967).
Noton, D., and L. Stark: Eye Movements and Visual Perception, *Sci. Am.*, June, 1971.
** Oakley, B., and R. M. Benjamin: Neural Mechanisms of Taste, *Physiol. Rev.*, **46:**173 (1966).
Oster, G.: Auditory Beats in the Brain, *Sci. Am.*, October, 1973.
Oster, G.: Phosphenes, *Sci. Am.*, February, 1970.
Pettigrew, J. D.: The Neurophysiology of Binocular Vision, *Sci. Am.*, August, 1972.
Ratliff, F.: Contour and Contrast, *Sci. Am.*, June, 1972.

Robinson, D. A.: Eye Movement Control in Primates, *Science*, **161:**1219 (1968).
Rock, I.: The Perception of Disoriented Figures, *Sci. Am.*, January, 1974.
Rock, I., and C. S. Harris: Vision and Touch, *Sci. Am.*, May, 1967.
Rushton, W. A. H.: Visual Pigments in Man, *Sci. Am.*, November, 1962.
Stent, G. S.: Cellular Communication, *Sci. Am.*, September, 1972.
* Stevens, S. S.: Neural Events and the Psychophysical Law, *Science*, **170:**1043 (1970).
Toates, F. M.: Accommodation Function of the Human Eye, *Physiol. Rev.*, **52:**828 (1972).
* Wald, G.: Molecular Basis of Visual Excitation, Nobel Prize Lecture, 1967, *Science*, **162:**230 (1968).
Warren, R. M., and R. P. Warren: Auditory Illusions and Confusions, *Sci. Am.*, December, 1970.
Warshofsky, F., and S. S. Stevens: "Sound and Hearing," Life Science Library, Time-Life, New York, 1969.
Werblin, F. S.: The Control of Sensitivity in the Retina, *Sci. Am.*, September, 1972.
Young, R. W.: Visual Cells, *Sci. Am.*, October, 1970.

Capítulo 17

Evarts, E. V.: Brain Mechanisms in Movement, *Sci. Am.*, July, 1973.
* Eyzaguirre, C.: "Physiology of the Nervous System," Year Book, Chicago, 1969.
** Granit, R.: "The Basis of Motor Control," Academic, New York, 1970.
Lippold, O.: Physiological Tremor, *Sci. Am.*, May, 1971.
** Matthews, P. B. C.: Muscle Spindles and Their Motor Control, *Physiol. Rev.*, **44:**219 (1964).
Merton, P. A.: How We Control the Contraction of Our Muscles, *Sci. Am.*, May, 1972.
* Ochs, S.: "Elements of Neurophysiology," pp. 280–301, 342–363, and 493–526, Wiley, New York, 1965.
** Ruch, T. C., H. D. Patton, J. W. Woodbury, and A. L. Towe: "Neurophysiology," 2d ed., pp. 153–225, 252–300, Saunders, Philadelphia, 1965.
* Sherrington, Sir Charles: "The Integrative Action of the Nervous System," Yale, New Haven, Conn., 1961 (originally published in 1906; paperback).
Wilson, V. J.: Inhibition in the Central Nervous System, *Sci. Am.*, May, 1966.

Capítulo 18

Agranoff, B. W.: Memory and Protein Synthesis, *Sci. Am.*, June, 1967.
"Altered States of Awareness," readings from *Scientific American*, Freeman, San Francisco, 1972 (paperback).
Atkinson, R. C., and R. M. Schiffrin: The Control of Short-term Memory, *Sci. Am.*, August, 1971.
Broadbent, D. E.: Attention and the Perception of Speech, *Sci. Am.*, April, 1962.
Butter, C. M.: "Neuropsychology: The Study of Brain and Behavior," Brooks/Cole, Belmont, Calif., 1968 (paperback).
Ceraso, J.: The Interference Theory of Forgetting, *Sci. Am.*, October, 1967.
Corballis, M. C., and I. L. Beale: On Telling Right from Left, *Sci. Am.*, March, 1971.
** Eccles, J. C. (ed.): "Brain and Conscious Experience," Springer-Verlag, New York, 1966.
Fromkin, V. A.: Slips of the Tongue, *Sci. Am.*, December, 1973.
Gazzaniga, M. S.: The Split Brain in Man, *Sci. Am.*, August, 1967.
Geschwind, N.: Language and the Brain, *Sci. Am.*, April, 1972.
Haber, R. N.: How We Remember What We See, *Sci. Am.*, May, 1970.
Hess, W. R.: Causality, Consciousness, and Cerebral Organization, *Science*, **158:**1279 (1967).
Horn, G., S. P. R. Rose, and P. P. G. Bateson: Experience and Plasticity in the Central Nervous System, *Science*, **181:**506 (1973).
Jacobson, M., and R. K. Hunt: The Origins of Nerve-cell Specificity, *Sci. Am.*, February, 1973.
Kimura, D.: The Asymmetry of the Human Brain, *Sci. Am.*, March, 1973.
Lenneberg, E. H.: On Explaining Language, *Science*, **164:**635 (1969).
Luria, A. R.: The Functional Organization of the Brain, *Sci. Am.*, March, 1970.
Oatley, K.: "Brain Mechanisms and Mind," The World of Science Library, Dutton, New York, 1972 (paperback).
* Penfield, W., and L. Roberts: "Speech and Brain-mechanisms," Atheneum, New York, 1966 (paperback).
Premack, A. J., and D. Premack: Teaching Language to an Ape, *Sci. Am.*, October, 1972.
Pribram, K. H.: The Neurophysiology of Remembering, *Sci. Am.*, January, 1969.
"Psychobiology: The Biological Basis of Behavior," readings from *Scientific American*, Freeman, San Francisco, 1972 (paperback).
Rosenzweig, M. R., E. L. Bennett, and M. C. Diamond: Brain Changes in Response to Experience, *Sci. Am.*, February, 1972.
Scott, J. P.: Critical Periods in Behavioral Development, *Science*, **138:**949 (1962).
* Sperry, R. W.: A Modified Concept of Consciousness, *Psychol. Rev.*, **76:**532 (1969).
Tart, C. T. (ed.): "Altered States of Consciousness," Anchor Books, Doubleday, Garden City, N.Y., 1972 (paperback).
Wallace, R. K., and H. Benson: The Physiology of Meditation, *Sci. Am.*, February, 1972.
Wooldridge, D. E.: "Mechanical Man: The Physical Basis of Intelligent Life," McGraw-Hill, New York, 1968 (paperback).
Wooldridge, D. E.: "The Machinery of the Brain," McGraw-Hill, New York, 1963 (paperback).

INDICE

Aborto, 355
Absorción, 200, 301, 305
de alimentos, 281
por parte del estómago, 294
Accidentes de calor, 336
Accidentes Cerebromusculares, 219
acción dinámica específica, 324
aceticolina, 97, 125, 154
acidez estomacal, 287
ácido cítrico, 60
graso, 16
poli no saturado, 13
desoxirrelonucléico, 20
nucléico, 19
ribonucléico, 20
ácido tricarboxílico o cítrico
ácidos 11, 275
ácidos nucléicos, estructura, 67
Aclimatado
Acromegalia, 319
Acrosoma, 335
Actividad nerviosa, 123
Actina, miosina y ATP, 149
Actividad cardíaca, 180
muscular, 328
Acto sexual, 337
ADH **263**, 266
Secreción
ADP
Adaptación, 116
Adición temporal, 121
Adenina, 53
trifosfato, 53
Agua, 9, **259**
Agua regulación, **249**, **258**
equilibrio del, **258**
Aire distribución dentro de los pulmones, 228
Aldosterona, 138, Alergia, 387
alimentación, centro, 322
alimentos, **322**
Alostéricas, enzimas, 51
Altura, 246
Alvéolos, **222**, **223**
Ambiente interno, 202, 199
y homeostasis, 90, 92
Amilasa, 281
Aminoácido, 13
Aminoácidos, 305, 307
esenciales, 64
Amortiguadores, **272**
Amplitud, 407
Andrógenos, 318, 339
Anemia maligna, 248
Angiotensina, 262
Antibióticos, 385
Anticoncepción, 356
Anticuerpo, 380
Anticuerpos, 381, 383
Antígeno, **380**
Antrum, 284
Apetito de sal, **261**, 325
de nutrimentos específicos,
Aparato de Golgi,
fusiforme o huso 83
vestibular, 411
Aprendizaje, 440, 442, 444
Arco reflejo, 96
Areas corticales de asociación, 415
Arterias, 177, 191
coronarias, 179
umbilicales, 350
Arterioesclerosis, 218
Arteriolas, 178, 193
Arteriolas eferentes, 252
pulmonares control de, 227
Articulaciones, 392
Asa de Henle, 251
Astigmatismo, 400
Atómico, número, 5
Ataques cardíacos, 218
Atomo, propiedades generales de, 3 7
núcleo del, 4
tamaño del, 3
ATP, 53, 54, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 149
y transferencia celular de energía, **53**
función del, **53**
Atrofia por desuso, 166
Audición, **407**
Aurícula, 178
Axón o fibra nerviosa, 112
segmento inicial 112
terminales axónicos, 112

Barrera hemato-encefálica, 130
Barreras, **372**
Barorreceptores arteriales, **209**
Base molecular de la contracción, 148
Bastones, 400
Bicarbonato, 274
Biliar, cálculo, 294
Bilirrubina, 247
Bioquímica, 11
Bióxido de carbono, 195
transporte en la sangre, **237**
Blastocisto, 349
Boca, **281**
Bomba de sodio y potasio, 106
Bronquios, 221
Bulbo o médula oblonga, 239

Calcio, 270, 316
Calcitonina, 272
Cálculo biliar, 294
Calor **327**, **329** 333
Campo receptivo 393
Caloría, 46
Calorímetro, 319
Canales semicirculares, 412
Canalículos, 287
Cáncer, 86
vigilancia, defensa, **386**
Capilares, 196
peritubulares, 252
capacidad tubular máxima, 256
Capacidad vital, 228
Cápsula de Bowman, 251
Características sexuales, **339**
Carbamino, 237
Carbono, 10
Carbohidrato, **298**
Carbohidratos, (17), 14

Cardiaca, frecuencia 186
control de **186**
Cardiacos, sonidos, **186**
Carga negativa, 101
positiva, 101
Castigo, 438
Catalizadores, 48
Celula
bipolar o ganglionar, 401
estructura general, 22
Celular, desarrollo, 81
diferenciación, **84**
división, 81
Células ciliares, 410
de sertoli, 335
intersticiales, 235, 339
mioepiteliales, 354
parietales, 287
plasmáticas, 371
receptoras, 400
Centro cardiovascular bulbar, 207
integrador, 95
Centros subcorticales, 427
Centrómero, 82
Cervix, 346
Cerebelo, 129, **427**
Cerebro anterior, 129
Cerebrum, 129
Centriolos, 83
Centro respiratorio, **245**
Cetónicos, cuerpos, 309
Cianolaba 400
Ciclo cardíaco, 184
eventos mecánicos, 184
Ciclo de Krebs, 57
Ciclo menstrual, 346
Ciclos menstruales, **340**
Circulacion, 176
pulmonar, 186
Clitoris, 348
Clorolaba, 400
Cloruro, 259
Clostridium botulinun, 156
Circulación controles locales de la, 194
Circulación pulmonar
sistémica, 177
Co_2, 274
Coactivación alfa y gama
Coagulación, 367, 370
Coágulo, 305, 367, 369
Codificación de la intensidad, 117
del sistema visual, **402**
sensorial, **393**
Codón, 70
Coeficiente de difusión, 26
de partición, 29
Coenzimas, 49
Coito, 337
Colecistoquinina, 280, 286
Colores, 405
Compartimientos, 92
Comunicación neuroefectora, 123
Concentración, 5
de la orina, 265
química, 46
Conciencia y conducta, **432, 433**
Conducción Calórica, 30
Soltatoria, 112
Conducta, 339
Conducto deferente, 336
Conos, 400
Constipación, 302
Constricción Venosa, 203
Contraccion muscular, 148, 151
acoplamiento de excitación – contracción
151
mecánica, 157
Contracciones, adición de 158
Control cardiovascular, **207**
del movimiento del cuerpo, **419**
hormonal de la reproducción, **338**
intrínseco y extrínseco,187
del movimiento ocular, 406
de la actividad respiratoria, 245
de la natalidad, 355
de las neuronas motoras, 421
voluntario de la respiración, 245
Controles reflejos, 196
Convección, 329
Convergencia, 407
Corazón, 178
anatomía, 178
Ley del, 188
Cordón umbilical, 350
Córnea, 399
Corteza cerebral, 245, **426**
somático sensorial, 393
Corteza suprarrenal, 390
Visual, 403
Corticales, lóbulos, 129
Cortisol, **390**
Corriente, 103
Creatina fosfato, 164
Cretinos, 319
Crecimiento, **315**, 316
Cristalino, 399
Cromosomas, 82
Cromatina, 82
Crómoforo, 400
Crossing Over", 84
Cuerdas vocales, 221
Cuerpo lúteo, 343, 345
Cuerpos carotídeo y aórtico, 241
cetónicos, 309

Débito cardíaco, control del, 190
Débito cardíaco, 204
Defecación, **302**
Defensa, mecanismos de, **364, 370**
Deficiencia cardíaca congestiva, **218**
Deglución, 124, **282**
Dendritas, 112
Denervación, 166
Desaminación oxidativa, 63
Desarrollo nervioso y aprendizaje, **440**
Desarrollo Sexual, 358
Descenso de la leche, 355
Desmosoma, 42
Determinantes de las tasas de reacción
química, 43
Despolarizar, 106
Diabetes insípida, 267
mellitus, **311**
Diafragma, 221
Diarrea, **302**
Diástole final, 184
inicial, 185
Diastólico, volumen, 184
Diferenciación sexual, **358**, 360
de los genitales, 359
de las gónadas, 358
Difosfoglicerato
Difusión, 24
equilibrio de, 27
neta, 27
a través de las membranas celulares, 29

facilitada, 33
a través de la pared capilar, 198
Digestión, **278, 287, 298**
Disacárido, 18
Dispositivo intrauterino, 357
DNA estructura, 67
replicación, 81
Dolor, **245, 397**
Dopamina, 97
Duodeno, 285

Efector, 95
Ejercicio, 216
Elemento elástico en serie, 159
Electricidad, principios básicos, 101
Electrocardiograma, 183
Electroencefalograma, 433
Embarazo, **348**
Embrión, 350
Emisión, 338
Eminencia media, 139
Emoción, 245, **439**
Emulsificación, 293
Endometrio, 346
Endolinfa, 412
Energía **44, 304, 319**
de activación, 47
potencial, 44
ley de la conservación, 45
Energía y metabolismo celular, 44
Enfermedad auto inmune, **388**
Enlace peptídico, 13
Entrecruzamiento homólogo "Crossing over" 84
Enzimas, 47, 48
mecanismos de acción enzimática, 48
alteración de la actividad enzimática
Sitio activo, 48
regulación de las reacciones intervenidas por, 50
saturados con el substrato
Alostéricas, 51
dirección de la reacción, 52
hepáticas, 310
inhibición, 52
modulador, 51
represión, 51
Epidídimo, 336
Epinefrina, 107, **245, 313,** 321
y la médula suprarrenal, 142
Epifisiarias, 316
Equilibrio, 419, 428
Equilibrio calórico, **322**
Equilibrio dinámico, 44
concepto, 98
negativo, 99
positivo, 99
electrolítico, **249**
Erección, 337
Eréctil, 337
Eritrocitos, 247, 248, 366
Eritrolaba, 400
Eritropoyetina, 248
Errores congénitos del metabolismo, 85
Escherichia coli, **79**
Esfínter anal, interno, externo, 302
Esfínter hipofaríngeo, 283
Esfínter pilórico, 285
Esfínter precapilar de Oddi, 197, 294
uretral externo, 258
Esófago, 221, **281**
Espasticidad, 420
Espacio muerto alveolar, **229**
Espacio muerto anatómico, **228**
Especificidad, 98
Espermatocitos, 335
Espermatogénesis, **339**
Espermatogóneas, 335
Espermatozoide, 334, 335, 336, 337
Espermatozoides, **349**
Espiración, **225**
Estado absorsivo y postabsortivo, 306
postabsortivo, **308**
Estado de la materia, 8
Esteroides, 16, 17
de la corteza suprarrenal
Esteroides sexuales, **347**
Estímulo, **393, 394**
Estómago, **284, 291**
Estrógeno, **318, 347**
Estructura y permeabilidad molecular, 29
Evaporación, **330**
Evolución biológica, 90
química, 90
Excitabilidad, 100
de la membrana, 153
Excreción, 252
de sodio, 263
urinaria de esteroides, 390
Experiencia consciente, 436
Extensión muscular, 162
Eyaculación, **338**

Facilitación, 120
Factor liberador, 345
Fagocitocis, **35**, 371, 376
Farmacológicos, efectos, 136
Faringe, 221, **281**
Fase cefálica, 288
Fase folicular, 343
Fase gástrica, 288
intestinal, 290
lútea, 343
proliferativa, 346
secretoria, 346
Fatiga muscular, 159
Fibra muscular, 146
Fibras preganglionares y postganglionares, 125
simpáticas, 125
Fibrina, 367
Fibrinógeno, **367**
Fiebre, **333**
Filtración, 252
glomerular, **253**
Filtración glomerular, tasa de **254**
Fisiología renal, **251**
Flacidez, 420
Flato, 302
Flujo linfático, 204
sanguíneo renal, 255
Flujo, 25
masivo, 24, 190, 199
menstrual, 346
neto, 27
sanguíneo capilar, 97
resistencia, 203
Fluido, 193
Folículo, **340, 343**
Folículos primordiales, 341
Formación reticular, 129, **427, 434**
Fosfato de creatina, 164
Fosfolípidos, 16, 17
Fosforilización oxidativa, 54
Fotones, 398
Fotosíntesis, 64, 65
Fóvea, 401

Frecuencia, 399, 407
Fuerza de contracción, 105
eléctrica, 105
Función de la hipófisis posterior, 141
Función del hipotálamo, 340
ovárica, **343**
testicular, 340
Funciones de los anticuerpos, **381**

Ganglio
Ganglios basales, 427
Gases, comportamiento en los líquidos, **231**
Gases, intercambio, 222
propiedades básicas, **231**
Gástrica, evacuación, **285**
Gástrica, motilidad, 284
Gástricas, secreciones, 287
Gastrina, 280, 288
Gastrointestinal estructura del, 279
tracto, **279**
sistema, **280**
Gestación, **351**, 352
Glándulas endocrinas, 133
exocrinas, 133
Glicerol, 16
Glicólisis, 57
Glóbulos rojos o eritrocitos, 176
blancos o leucocitos
Globulinas
Glomérulo, 251, 254
Glomerulonefritis, 276
Glucagón, 313
Glucógeno o glicógeno, 309, 310
Gluconeogénesis, 309
Glucosa, 18
Glucosa sanguínea, **308**, 309
síntesis y almacenamiento, 61
Glucostática, **323**
Golgi, aparato, 76
órganos tendinosos, 423
Gónadas, 334, 358
Gonadotropina coriónica, 351
Gradientes de presión, 226
del oxígeno y bióxido de carbono, 231
Granulación, 376
Granuloma, 378
Gránulos secretorios o zimógenos, 76
Granulocitos, 371
Grasa, 309
Grasas, 299
Grasas neutras, 16
Gusto, 413

Haustra, 302
Hélice, 14
Hematocrito, 176
Hematoma, 365
Hemoglobina, **233**, 235
como amortiguador, 275
equilibrio de los eritrocitos, 247
Hemólisis osmótica, 36
Hemorragia, 213
Herencia y desarrollo celular, 66
Hidrógeno, 195, **272**, **273**
Hierro, 247
Hipermetropía, 400
Hiperemia activa, 194
reactiva, 195
Hiperpolarizar, 106
Hipertensión, **217**
Hipertrofia, 319
Hipotálamo, 322
Hipófisis, anterior, 340
Hipótesis de la membrana unitaria, **39**
Hipotensión, **210**
Hipotónicas, **38**
Hipoxia, **245**
anémica, 246
hipóxica, **246**
histotóxica, 246
Histamina, **193**
Homeostasis, 93, 98, **270**
Homeostático, **93**, **98**, **270**
Homeostáticos, **365**
Homeotérmicos, 327
Hormona, 131
antidiurética ó ADH, 259
del crecimiento, 138, **313**, 355
estimulante del folículo, 137, 338
del tiroides, 133
luteinizante, 138, 338
paratiroidea, **271**
permisiva, 136
Hormonas, 93, **196**
gonadotrópicas, 137
concentración sanguínea de, 132
ováricas, **343**
sexuales, 334
Hormonal, control de la secreción de, **137**
control de la secreción por la pituitaria anterior, **139**
Hueso, **270**
Humanos, seres, **390**
Humedad, 330
Huso, 83
Huso muscular, 422

Implantación, **349**
Impotencia, 338
Interacciones hormonales, **136**
controladas indirectamente por el hipotálamo o la hipófisis, 142
Inspiración, **225**
Insulina, **309**, **310**, **311**, **318**
Inducción auditiva, 418
Inducción y represión, **78**
Infección, **385**
Inflamación, **378**
Información sensorial, **392**
Inhibición lateral, 395
Inmunología, **370**
Inmunidad, 384
Inervación dual, 118, 126
Inhibición presináptica, 122
Intercambio de aire, **223**
Interferón, **379**
Intercambio y transporte de gases, 230
Intermediarios, **19**
Interfase, 82
Interneuronas, 113
Intersticial, 92
Intestino delgado, **295**
motilidad, 295
grueso, **301**
absorción, **302**
motilidad, **302**
movimiento masivo, 302
Ion hidrógeno, 242, 272, 273, 274, 275
Iones, 7
Ionización, 1
Iris, 400
Irrigación sanguínea
en la corteza cerebral, 130
Isquemia, 195

Krebs, ciclo de, **57**

Lactancia, **354**

Laringe, 221
Lenguaje, **444**
Lesión, **196**
Ley de acción de masas, **46**
de la termodinámica, primera, **45**
Linfático, sistema, **204**
Linfáticos, **203**
Linfocitos, 371
Lípidos, **16**
Lipostática, 324
Líquido extracelular, 28, 92, 104, **199**
intraceluar, 92
filtrado, **203**
Lisosomas, **77**, 376
Longitud de onda, 398
Luz, 398

Macrófagos, 371
Marcapaso, potencial, 172
Masticación, 281
Mastocitos, 372
Materia blanca, 128
gris, 128
Mecanismos de acción de las hormonas
esteroides, 136
de acción hormonal, 133
de control hormonal, 131
de defensa no específicos, **372**
efectores para la regulación de la temperatura, 331
inmunológicos, 371
Mecanismos de control nervioso, **101**
Mediadores químicos, **97**
para la emoción y motivación, **440**
Médula adrenal, 126
Médula espinal, 128
Oblonga o bulbo, 239
ósea, 247
Meiosis, 83
Memoria, **442**
teorías moleculares, 443
teorías morfológicas, 443
Menopausia, 362
Mensajeros, 71
Membrana celular, 28
permeabilidad, 28
subsinóptica, 118
uniones de la, 41
tectorial, 410
Metabólicos, productos finales, **198**
Metabolismo, 16, **44**, **304**
de los carbohidratos, 57
de los lípidos, 61
de las proteínas, 63
energético del músculo, **164**
Metabolitos, 195
Micelas, 299
Microscopio electrónico, 23
Microvellosidades, 296
Mielina, **112**
Mientérico, plexo, 280
Miocardio, 178
Miofibrillas, 147
Miofilamentos, 147
Mioglobina, 167
funciones, 236
Miometrio, 346
Miopía, 399
Miosina, **148**, **149**
Micción, **257**
Mitocondrias, **54**
crestas, 54
matriz, 54
Mitosis, **83**
Modulador, 51
Motivación, **438**
Movimientos respiratorios, 124
Mol, **5**
Moléculas 3
Moléculas polares y, 4
estructura y propiedades, **10**
clasificación, **12**
intermediarios, 16
Monocitos, 371
Mucina, 281
Mucosa, 280
olfatoria, 414
Mucus, 281
Músculo, **145**, 146
estructura **146**
Músculo cardíaco, **173**
esquelético, **145**
liso, cardíaco, **145**
de unidades múltiples, 170
simples, 171
Músculos acción de palanca, **162**
antagonistas, **62**
Muscular, control de la tensión, **161**
crecimiento y diferenciación **166**
factores que determinan la actividad **162**
extensión y flexión, 162
Muscularis, mucosa, 279
Mutación, **84**

NAD, 50, 56, 59, 60, 62
NAD H_2 50, 54, **55**, 56, 59, 62
Nanómetro, 398
Nefrón, 251
Nervio espinal, 280
vago, 280
Nervios parasimpáticos, 196
Nervios simpáticos, **196**
Neumatórax, 224
Neurona, 112
Neuronas, 101
aferentes primarias, 124
actividades fisiológicas, 115, 118
inhibitorias, 125
inspiratorias y espiratorias integradoras, 118
motoras, 125, 153
post y pre sinápticas
Neuroendocrinología, 132
Neutrófilos, 375
Nódulo auriculo ventricular, 181
Nódulo sino auricular, 180
Nódulos linfáticos, 204
Norepinefrina, 97, 126
Núcleo celular, **67**
geniculado lateral, 403
Núcleos basales, **427**
Núcleos subcorticales, 129
Nucleótidos, **67**
Número atómico, **8**
de partículas, 35
Nutrimientos esenciales, 99
Nutrimientos, intercambio, 198

Oído, 408
Olfato, 413, 414
Olvido, **444**
Operador, **80**
Operón, 80
Opsina, 400
Optica, 399
Organelos celulares, **22**
Organos tendenosos de Golgi, 423
Organos de la reproducción, 334

Orgasmo, 338
Orina final, 266
Oscuridad, 402
Osmolaridad, 36
Osmorreceptores, 266
Osmosis, 35
Ovario, 334
Oviducto, 348
Ovulación, 341, **344**
Ovulo, 340, 341, 343, 348
Ovulos, 334
Oxígeno, 195
  transporte en la sangre, **233**
  capacidad máxima, **239**

Papilas, 413
Parahormonas, 131
Parasimpaticolíticas, drogas, 126
Parasimpaticomiméticas, drogas, 126
Parto, 352
Pelvis renal, 251
Percepción, 392, 418
Pericardio, 178
Permeabilidad, 374
Pepsinas, 287
Pensinógeno, 287
Peptídico, 10
Permeabilidad de la membrana, **28**
  mecanismos de los cambios en la, 108
Período refractario, 109
Peso atómico, **5**
  del corazón, **182**
Período refractario del corazón
Peristálticas, ondas, 283
Peso molecular, **5**
Pezones, 354
Pielonefritis, 276
Pinocitocis, 35
Placa terminal motora, 154
Placenta, 350
Placentación, **349**
Plaquetas, 173, **369**
Plasma, 92
Plexos caroides, 130
Polímeros, **13**
Polirribosoma, 75
Polisacáridos, **18**
Postura, **428**
Postura erecta, 212
Potasio, bomba de, 106
Potencial de acción, 101, **101**
  base iónica del, 107
  dirección de la propagación del, 111
  propagación, 110
  velocidad de la propagación del, 111
  de equilibrio, 105
  generador, amplitud, **116**
  generadores, adición de, 116
Potenciales de la membrana, 101
Potencial de la membrana en reposo, 104
  marcapaso, 172
  placa terminal, 155
Postsináptico excitatorio
Postsináptico inhibitorio, 120
Presión arterial, **192**, **204**
  medición, **193**
  diostólica, 191
  media, 191
  del pulso 192
  sistólica, 191
  atmosférica, 223, 232
  barométrica, 232
  intraalveolar, 223
  intrapleural, **223**
  del líquido intrapleural, 224
  intratorácica, 224
Presión, principios básicos, **190**
Presiones de la circulación pulmonar, **186**
Presión venosa, determinantes, **202**
Principios básicos de electricidad, **101**
Procesamiento perceptual, 415
Procesos renales básicos, 252, 259
Prolactina, 138
Propiedades eléctricas y químicas de una célula en reposo, **103**
Procesamiento perceptual, 415
Procesos renales básicos, 252, 259
Productos finales metabólicos, 198
Progesterona, 347
Prolactina, 355
Prostaglandinas, 349
Proteínas, **299**
Proteínas del plasma, 177
  de la sangre, 204
Proteínas, 12
  estructura primaria, 14
Proteínas reguladoras, **310**
  síntesis, **310**
Pubertad, 335
Pulmones, 220, **222**
Pupila, 400

Química inorgánica, 11
Química orgánica, 11
Quimiorreceptores, 210
Quimo, 284
Quiminógeno, 374

Radiación, **329**
Raíces dorsales, 128
  ventrales, 128
Rampas vestibular y timpánica
Raquitismo, 272
Reabsorción tubular, 252, **255**, **256**
Reacciones degradativas o catabólicas, 44
  intervenidas por enzimas, regulación de las, **50**
  multienzimáticas, regulación de las reacciones, **57**
  sintéticas o anabólicas, 44
Rececivo, 83
Receptor, 95
Receptores, 113, **114**
  de estiramiento del pulmón, 239
  activación, 115
  y vías aferentes, **207**
Reclutamiento, 11
Reflejo, 114
  de estiramiento, 421
  de flexión, 123
  enterogástrico, 286
  extensor cruzado, **123**
Recompensa, 438
Red capilar, anatomía, **197**
Reflejo grastroileal, 296
  ileogástrico, 296
  intestinointestinal, 296
Reflejos polisinópticos, 123
  barorreceptores, 245
  protectores, 245
Regulación de la temperatura del cuerpo, 327
Regulación del calcio, 270
Regulación del sodio, 258
  renal de la concentración extracelular del

ion hidrógeno, 275
renal de la osmolaridad, 264
renal de potasio, calcio e ion hidrógeno, 269
"Releasing factor", 345
Renal, enfermedad, 276
Repolarizar, 106
Resistencia arteriolar, 204
de los conductos del aire, 226
Reproducción, 334
órganos accesorios, 339
Receptores
sitios en la membrana, **97**
Reflejo, 96
Relación, longitud, tensión, 160
Reprimido
Reproducción, **334**, **335**, **340**
Respuesta refleja, 96
Resistencia, **191**
Respiración, **220**, **223**
control de la, **238**
control del volumen pulmonar, **228**
rítmica, control nervioso, **239**
trabajo de, **229**
Respuesta inflamatoria, **372**
Respuesta sexual, 348
Respuestas homeostáticas locales, 97
inmunológicas específicas, **379**
Retículo endoplásmico, 72
agranular, 72
granular, 72
sarcoplásmico, 157
Retina, **402**
Retroalimentación
negativa 95, 96
positiva, 95
Ribosa, 69
Ribosoma, 72
Rigidez, 420
Riñón, **271**
Riñón, estructura, 251
artificial, **276**
Ritmo alfa, 433
Ritmo eléctrico básico, 284
RNA de transferencia, 74
Rodopsina, 400

Sacádico, 406
Saciedad, **323**
Sacudida simple, **13**
Sáculo, 412
Sal, **300**
Saliva, 281
Sarcómero, 147
Saturación de la hemoglobina, 235
efecto de la temperatura, 235
efecto de la acidez, 235
(Dofosfoglicento) Difosfoglicerato, 236
Secreción del ácido clorhídrico, **287**
de (carbonato) bicarbonato, **291**
de bilis, **293**
de paneriatina, 287
enzimática, **287**
Secreción, 96
biliar, control, **295**
hormonal múltiple, 142
proteica, 26
tubular, 252, **257**
secretina, 280, 295
Secreción gástrica, control, 288
Secreciones, **298**
Secreciones gástricas, **287**
pancreáticas, **291**
Sed, **268**
Segmentación, 295
Segmento inicial, 121
Selección natural, 86
Semántica, 96
Semen, 337
Sensación somática, **396**
Sexuales, características, 334
Simpaticolíticas, drogas 126
Simpaticomiméticas, drogas 126
Sinapsis
excitatoria, **118**
facilitación
inhibitoria, **120**
Sináptico
espacio, nudo, 118
retraso, 118
Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, 229
de "dumping"
Síntesis proteica, **66**
de las proteínas, 74
Sistema anticoagulante, 369
cardiovascular, 176, 177
conductor del corazón, 180
sistema complementario, 381
sistema de contracorriente, 265
de control de la tensión, **423**
inmunológico
límbico, 439
nervioso simpático, 391
Sistema portal hipotálamo-pituitario, 139
respiratorio, 221
Sistema respiratorio, organización, **221**
respiratorio parte conductora, **221**
reticular de activación, 434
saturado, 31
vestibular, 411
Sistemas
activos de transporte, 32
de control, 93
de difusión facilitada, 32
Sistema nervioso autónomo, 125
división toraco-lumbar, 125
división sacrocraneal, 125
fibras pre y post ganglionares, 125
Sistema nervioso central, 109, 128
desarrollo, **440**
divisiones, 124
eferente, 124
periférico, 109
evolución del, **440**
Sistema piramidal, 425
Sistema saturado, 31
Sistema urinario, **251**
vestibular, **411**
Sistemas de transporte intervenido, 30
Sistemas sensoriales específicos, 396
Sístole, **184**
Sistólico final, volumen, 184
Sodio, **259**
Starling, Ley de, 188
Stress, **389**, **390**, **391**
Subsináptica, membrana, 118
Substrato, **48**
Sudoración, 330
Sodio, activación, 108
Sodio, bomba de, 106
control de la reabsorción tubular de, **262**
Somatomedina
Sueño, **433**, 435
Surfactante pulmón
Stroke, 129

Tabique interventricular, 181
Tacto - presión, **396**
Tálamo, 129

Tallo cerebral, **129**
Tasa de filtración glomerular, 254
metabólica, 319, **320**
Tasa de inactivación y excreción, 132
Tasa de Secreción, 132
Tasa de filtración glomerular, **254**
(TFG), 260, **261**
Tejido conjuntivo elástico, 221
Tejidos, (respiración) reparación, **377**
Temperatura, **397**
Temperatura, regulación de, **331**
centros hipotalámicos, **332**
Tendones, 147
Tensión, 389
Tensión superficial, 229
Teoría glucostática, **323**
lipostática, **324**
termostática, 324
Tercer factor, **263**
Termodinámica, primera ley de la, 45
Termogénesis, **328**
Termostática, **324**
Termorreceptores, 332
Testículos, 334, 335
Testosterona, **339**
Tetanización, 168
Tiempo de contracción, 157
de relajación, 157
Tímpano, 408
Tipos sanguíneos, **387**
Tiritar, 328
Tiroglobulina, 133
Tiroxina, **316**, 321
Tm, 256
Toxemia, 352
Toxina, 132
Toxinas bacterianas, **382**
Trabajo
interno y externo, 319
Tracto gastrointestinal, 271
piramidal, 425
Transaminación, **63**
Transcripción invertida, 86
Transfusión, 387
Transmisor
químico, 97
Transmisores químicos, 122
Transplantes de tejidos, 386
Transporte activo, **33**
de gases, 230
Transporte
competencia, 31
especificidad, 31
funciones específicas, **284**
intervenido, sistemas de, 30
propiedades, **31**
saturación, 31
alteración del transporte a través de la membrana, 134
Transportador de gran afinidad, **33**
Transportadores, hipótesis, 31
Triglicérido, 16
Triglicéridos (TG), 306, **310**
Trofoblastos, 350
Trombosis, 370
Trompa de Eustaquio
Tubo, geometría **191**
Túbulo transversal 151
Túbulo convoluto proximal, 251
convoluto distal, 251
Túbulos seminíferos
Tumor maligno 87

Ulceras, 290
Ultrafiltración, 199
Umbral, **109**
Unidad motora, 154
Unidad sensorial, 393
Unidades simples, músculo de, 170
Unidades múltiples, músculo de, 170
Unión espaciosa, **43**
Uniones de la membrana, **41**
herméticas, **42**
neuromuscular o mioneural, 153
Uremia, 276
Uréter, 257
Utrículo, 412

Válvulas
atrioventriculares (AV), 178
mitral y tricúspide, 179
venosas, 203
Vasopresina, 259
Vaso, **365**
Vasos sanguíneos, 178
Vasodilatación, **374**
Vasoconstricción, **367**
Vascular, sistema, 190
Vejiga urinaria, 251
Vellosidades, 296
Vena cava inferior, 178
superior, 178
Venas, 178, **201**
pulmonares, 178
umbilicales, 350
Vénulas, 178
Ventana oval, 408
Ventilación alveolar
control por parte del ión hidrógeno, 242
control por parte del oxígeno, 241
control durante el ejercicio
Ventricular
contracción isovolumétrica, 184
contractilidad, 189
relajación isovolumétrica, 186
eyección, 184
Ventrículos
cerebrales, 130
del corazón, 178
Vesícula biliar, 294
Vía aferente, **95**
eferente **95**
descendentes, **424**
metabólica, **51**
multineurónica, **426**
Vías o tractos, 128
córtico espinal directa, 425
Vías metabólicas, 57
Vida el origen de, 90
costo de, 320
Vigilia, **433**
Virilismo suprarrenal, 143
Virus, 86, **382**
Visión, **398**, **399**
Vitamina
B_{12}, **248**
D, **272**
Vitaminas, **49**, **300**
Voltaje, **103**
Volumen extracelular, **260-263**
Volumen pulmonar, 228
corriente, 228
residual, 228
ventilatorio /minuto, 228
Volumen del latido, control, **187**
control intrínseco y extrínseco, 187
ventilatorio, 240
Vómito, **286**

Zimógenos, 76
Zona pelúcida, 341

0-07-090913-X